

**Untersuchungen zur Synthese und Struktur von terpenoiden
Tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan Derivaten**

Von der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig
zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
(Dr.rer.nat.)
genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von Sonja Fietz-Razavian
aus Günzburg

1. Referent: Prof. Dr. S. Schulz

2. Referent: Prof. Dr. H. Hopf

eingereicht am: 02.07.01

mündliche Prüfung (Disputation) am: 28.09.01

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Februar 1997 bis Februar 2001 am Institut für Organische Chemie der Technischen Universität Braunschweig unter Leitung von Prof. Dr. S. Schulz angefertigt.

Herrn Prof. Dr. S. Schulz möchte ich an dieser Stelle für das interessante Thema, die nötigen Freiräume und allzeitige Unterstützung danken.

MEINEM LIEBEN FATTAH

Inhaltsverzeichnis

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | EINLEITUNG..... | 1 |
| 2 | AUFGABENSTELLUNG..... | 8 |
| 3 | RETROSYNTHESE VON (-)-KELSOEN (<i>ENT-2</i>)..... | 9 |
| 4 | SYNTHESEN..... | 12 |
| 4.1 | SYNTHESE DES TRICYCLO[6.2.0.0^{2,6}]DECAN GRUNDGERÜSTS | 13 |
| 4.1.1 | FAVORSKII-UMLAGERUNG | 13 |
| 4.1.2 | EXKURS: METHODEN ZUM AUFBAU CYCLOPENTANOIDER STRUKTUREN | 15 |
| 4.1.3 | SYNTHESE DES [3.3.0]BICYCLOOCTENON SYSTEMS | 23 |
| 4.1.4 | [2+2]-PHOTOADDITION | 28 |
| 4.2 | AUFBAU DER ISOPROPENYL-SEITENKETTE..... | 28 |
| 4.2.1 | GRIGNARD REAKTION MIT 2-BROM-PROPEN | 29 |
| 4.2.2 | HORNER-WADSWORTH-EMMONS-REAKTION..... | 32 |
| 4.2.3 | HYDRIERUNG UND METHYLIERUNG DER SEITENKETTE | 33 |
| 4.2.4 | SHAPIRO-REAKTION | 34 |
| 4.2.5 | ELIMINIERUNGSREAKTIONEN | 36 |
| 4.2.6 | HORNER-WADSWORTH-EMMONS-REAKTION..... | 40 |
| 4.2.7 | WEITERE VERSUCHE ZUR ADDITION VON NUCLEOPHILEN AN DIE CARBONYLGRUPPE | 42 |
| 4.3 | SYNTHESE VON <i>ENT-2</i> ÜBER DAS UNGESÄTTIGTE KETON 10..... | 43 |
| 4.3.1 | HORNER-WADSWORTH-EMMONS-REAKTION..... | 46 |
| 4.3.2 | EPOXIDIERUNG MIT SCHWEFEL-YLIDEN..... | 48 |
| 4.3.3 | EPOXID / ALDEHYD UMWANDLUNG | 50 |
| 4.3.4 | WITTIG-REAKTION | 54 |
| 4.3.5 | TEBBE-REAKTION..... | 55 |

| | | |
|------------|--|-----------|
| 5 | BESTIMMUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION DES RINGSYSTEMS IN PODURAN (1) UND (+)-KELSOEN (2) | 60 |
| 5.1 | ABBAUREAKTIONEN DER NATURSTOFFE | 60 |
| 5.1.1 | BAEYER-VILLIGER OXIDATION | 60 |
| 5.1.2 | ISOMERISIERUNG UND OZONYLSE | 62 |
| 5.2 | VERGLEICH VON SYNTHETISCHEN UND NATÜRLICHEN ABBAUPRODUKTEN | 65 |
| 6 | ZUSAMMENFASSUNG..... | 69 |
| 7 | EXPERIMENTELLER TEIL | 73 |
| 7.1 | ALLGEMEINE ANGABEN..... | 73 |
| 7.2 | ABKÜRZUNGEN..... | 75 |
| 7.3 | EXPERIMENTE | 77 |
| 7.3.1 | <i>cis</i> -(<i>R</i>)-PULEGONSÄURE 13 | 77 |
| 7.3.2 | (3 <i>S</i> ,6 <i>R</i> ,6 <i>R</i>)-HEXAHYDRO-3,3,6-TRIMETHYLCYCLOPENTA[C]FURAN-1-ON 18 .. | 78 |
| 7.3.3 | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i>)-2-ISOPROPENYL-5-METHYL-CYCLOPENTAN-CARBONSÄURE 12 | 79 |
| 7.3.4 | (1 <i>R</i> ,5 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-4,8-DIMETHYL-BICYCLO[3.3.0]OCT-3-EN-2-ON 11 | 80 |
| 7.3.5 | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DECAN-7-ON 8..... | 81 |
| 7.3.6 | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DECAN-7-OL 72 | 82 |
| 7.3.7 | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-7-YL- <i>P</i> - TOLUOLSULFONAT 73 | 84 |
| 7.3.8 | (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-9-EN-7-ON 10..... | 85 |
| 7.3.9 | (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-9-EN-7-SPIRO- OXIRAN 9 | 87 |
| 7.3.10 | (1 <i>S</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DECAN-7- CARBALDEHYD 58 | 88 |
| 7.3.11 | (1 <i>S</i> ,1'(<i>R/S</i>),2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-1'-(1,5-DIMETHYLTRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-7- YL)ETHANOL 59..... | 89 |
| 7.3.12 | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-1'-(1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-7- YL)ETHANON 60 | 90 |

| | | |
|--------|--|-----|
| 7.3.13 | (1 <i>R</i> ,2 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-1'-(1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-7-YL)ETHANON 60 | 91 |
| 7.3.14 | (-)-KELSOEN <i>ENT</i> -2 | 93 |
| 7.3.15 | <i>RAC</i> -ISOPULEGOL 70 | 94 |
| 7.3.16 | <i>RAC</i> -ISOPULEGON 71 | 95 |
| 7.3.17 | <i>RAC</i> -PULEGON <i>RAC</i> -14 | 96 |
| 7.3.18 | <i>TRANS</i> (<i>R</i>)-PULEGONSÄURE 16 | 97 |
| 7.3.19 | (3 <i>AR</i> ,6 <i>AS</i> ,6 <i>R</i>)-HEXAHYDRO-3,3,6-TRIMETHYLCYCLOPENTA[C]FURAN-1-ON 19 .. | 98 |
| 7.3.20 | (1 <i>S</i> ,5 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-4,8-DIMETHYL-BICYCLO[3.3.0]OCT-3-EN-2-ON 20 | 98 |
| 7.3.21 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DECAN-7-ON 30..... | 99 |
| 7.3.22 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-(1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-7-YLIDEN)- ESSIGSÄUREETHYLESTER 36 | 100 |
| 7.3.23 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-(1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-7-YL)ESSIGSÄUREETHYLESTER 37 | 102 |
| 7.3.24 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,2' <i>R/S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-2'-(1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-7-YL)PROPIONSÄUREETHYLESTER 38..... | 104 |
| 7.3.25 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,2' <i>R/S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-2'-(1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-7-YL)PROPANOL 39 | 105 |
| 7.3.26 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,2' <i>R/S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-2'-(1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-7-YL)PROPYL-METHANSULFONAT 43 | 106 |
| 7.3.27 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,2' <i>R/S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-2'-(1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-7-YL)PROPYL- <i>P</i> -TOLUOLSULFONAT | 107 |
| 7.3.28 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,2' <i>R/S</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-7-(2'-IOD-1METHYLETHYL)-(1,5-DIMETHYL- TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DECAN 44 | 108 |
| 7.3.29 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-1,5-DIMETHYL-7-(1'-METHYLETHENYL)- TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DECAN 42 | 109 |
| 7.3.30 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,2' (<i>R/S</i>),5 <i>R</i> ,6 <i>R</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>R</i>)-2'-(1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DEC-7-YL)PROPIONALDEHYD 40..... | 110 |
| 7.3.31 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,8 <i>S</i>)-1,5-DIMETHYL-TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DECAN-7-THION 33 | 111 |
| 7.3.32 | (1 <i>S</i> ,2 <i>R</i> ,5 <i>R</i> ,6 <i>S</i> ,7 <i>R</i> ,8 <i>S</i>)-7-(1'-METHYLETHENYL)-1,5-DIMETHYL- TRICYCLO[6.2.0.0 ^{2,6}]DECAN-7-THIOL 32 | 112 |
| 7.3.33 | RADIKALISCHE DESULFURIERUNGEN | 113 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 7.3.34 | ISOLIERUNG VON PODURAN (1) | 114 |
| 7.3.35 | ABBAU VON PODURAN (1) ZUM KETON <i>ENT-30</i> | 115 |
| 7.3.36 | BESTIMMUNG DER ABSOLUTEN KONFIGURATION | 116 |
| 8 | ANHANG | 117 |
| 8.1 | RÖNTGENSTRUKTURANALYTISCHE DATEN ZUM TOSYLAT 73..... | 117 |
| 9 | LITERATUR | 120 |

1 Einleitung

Die Suche nach neuen chemischen Substanzen in der belebten Natur bildet eines der fundamentalen Teilgebiete der Organischen Chemie. Die Naturstoffchemie beschäftigt sich mit der Isolierung, Identifizierung und Synthese neuer Substanzen aus biologischem Material. Neben dem Interesse an pharmakologischen Eigenschaften von neuartigen Naturstoffen faszinieren besonders Substanzen, die der Kommunikation zwischen Organismen dienen. Die Untersuchung solcher chemischen Signalstoffe in einem biologischen Kontext, sowie ihre Biogenese bilden das zentrale Thema der chemischen Ökologie, eines jungen Forschungsgebietes, das sich an der Schnittstelle zwischen Biologie und Chemie befindet.

Die zur Kommunikation zwischen Individuen abgegebenen Signalstoffe können aufgrund ihrer biologischen Funktion in Pheromone, die Information innerhalb einer Art vermitteln, also intraspezifisch wirksam sind, und in interspezifisch wirkende Allelochemicals unterteilt werden^[1]. Bei Pheromonen werden Releaser, die das Verhalten des Empfängers beeinflussen (z.B. Sexuallockstoffe), und Primer, die den physiologischen Zustand des Empfängers verändern, unterschieden. Allelochemicals werden in Kairomone, die dem Empfänger nützen, und in Allomone, die für den Produzenten vorteilhaft sind (z.B. Wehrsekrete), unterteilt.

Wehrsekrete^[2] werden von vielen Tierarten zur Abwehr von Feinden oder zur Überwältigung von Beute ausgeschieden. Hierbei handelt es sich meist um leichtflüchtige, niedermolekulare Substanzen, die entweder olfaktorisch eine Abwehrreaktion beim Gegner auslösen oder durch direkten Kontakt auf der Körperoberfläche wirken. Im Fall der Arthropoden werden die Wehrsubstanzen entweder de novo synthetisiert oder aus der Nahrung bereitgestellt. Diese Substanzen werden in speziellen exocrinen Drüsen produziert oder sind im Blut oder Darm enthalten. Die Drüsensekrete werden dabei entweder mit Druck ausgestoßen, über den Feind versprüht oder einfach vom Tier ausgeschwitzt. Die meisten der Toxine haben ein breites Wirkungsspektrum gegen eine Vielzahl von verschiedenen Feinden. Wehrsekrete bestehen gewöhnlich aus einem Gemisch von Verbindungen und können gegenüber Feinden synergistisch wirken. Die

Substanzen, die als Wehrsekrete Verwendung finden, zeichnen sich durch eine große Strukturvielfalt aus (Abb. 1). Neben einfachen aliphatischen Verbindungen finden sich Terpene, Alkaloide, aromatische Verbindungen, Steroide, Glykoside, Isoxazoline, Nitrile, biogene Amine und Aminosäuren.

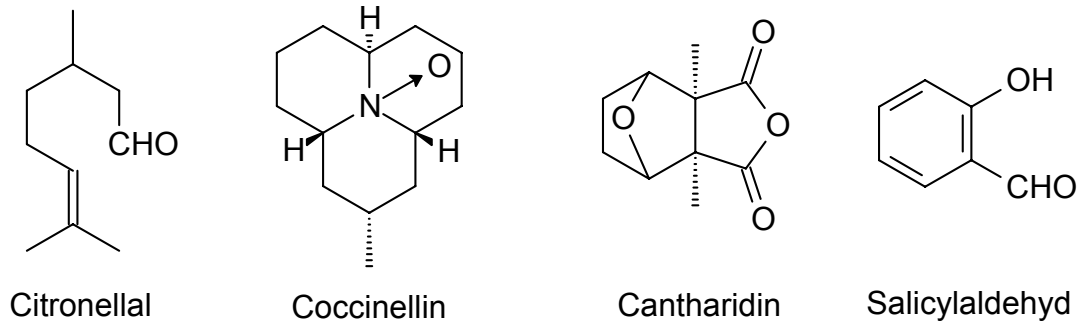


Abb. 1: Wehrsekrete von Arthropoden

Bezüglich der Aufklärung von chemischen Signalstoffen und deren Wirkungsweisen bilden die Insekten die weitaus am besten erforschte Klasse von Lebewesen. Dies erklärt sich durch die große Anzahl von Arten sowie durch das relativ einfache Verhalten dieser Tiere. Ein weiterer Faktor liegt im steigenden Interesse möglicher kommerzieller Anwendungen von Insektenpheromonen im Rahmen der selektiven Schädlingsbekämpfung.

Die Springschwänze^[3] (*Collembolen*) zählen aufgrund ihrer beträchtlichen Arten- und zuweilen außerordentlichen Individuenzahl zu den häufigsten terrestrischen Arthropoden. Sie gehören der Gruppe der primär ungeflügelten Insekten, den sogenannten Urinsekten an. Man kennt bis heute etwa 3500 Arten, die über die ganze Erde verbreitet sind, selbst bis tief in die Polargebiete. Sie treten oft in hohen Individuendichten (mehrere 100000/m²) auf, wegen ihres dünnhäutigen Körpers fast stets in Bereichen mit hoher Luftfeuchtigkeit und in der oberen Schicht (10 cm) des Bodens. Manche Arten nutzen auch die Wasseroberfläche als Lebensraum, so z. B. *Podura aquatica*. Bodenbiologisch sind sie wegen der Beteiligung an organischen Abbauprozessen und aufgrund ihres Indikatorwertes von großer Bedeutung. Springschwänze variieren in ihrer Größe zwischen 0.2-

10 mm, die durchschnittliche Größe beträgt 1-2 mm. Das hervorstechendste morphologische Charakteristikum dieser Gruppe ist die Sprunggabel (Furca). Sie liegt in Ruhestellung nach vorn gerichtet an der Bauchfläche des 4. Abdominal-segments und wird vom Retinaculum, einer Hakenstruktur am 3. Abdominalsternit, in Position gehalten. Wird der Collembole stark beunruhigt, wird die Furca nach hinten geschlagen, das Tier von der Unterlage abgestoßen und vorwärts geschleudert. Einige Collembolen sind dabei in der Lage Entfernungen zurückzulegen, die ein Mehrfaches ihrer Körperlänge betragen.

Die chemische Signalübermittlung spielt bei Collembolen sowohl bei der Abwehr von Fraßfeinden, als auch bei der Kommunikation zwischen Artgenossen eine Rolle. Dettner et. al.^[4] konnten anhand eines der größten Collembolen, *Tetradontophora bielanensis* zeigen, dass die in der pseudocellulären Flüssigkeit enthaltenen Pyridopyrazine (Abb. 2) eine abschreckende Wirkung auf den räuberisch lebenden Laufkäfer *Nebria brevicollis* haben.

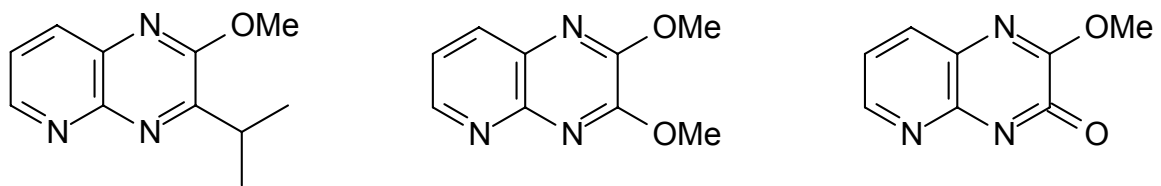


Abb. 2: Pyridopyrazine aus *T. bielanensis*

Die Studien^[5] der Arbeitsgruppe Dettner in Bayreuth zum Fraßverhalten von *Podura aquatica* (Abb. 3) zeigten ebenfalls eine eindeutige abschreckende Wirkung des Collembolen. *P. aquatica* ist die einzige Art aus der Familie der Poduridae und in der gesamten Holoarktis weit verbreitet. Der schwarze Collembole wird bis zu 1.5 mm groß und lebt auf der Oberfläche stehender Gewässer, häufig in großen Gruppen. Er ernährt sich vor allem von Bakterien und Algen, die von der Wasseroberfläche und von im Wasser schwimmenden Pflanzenteilen abgeweidet werden.

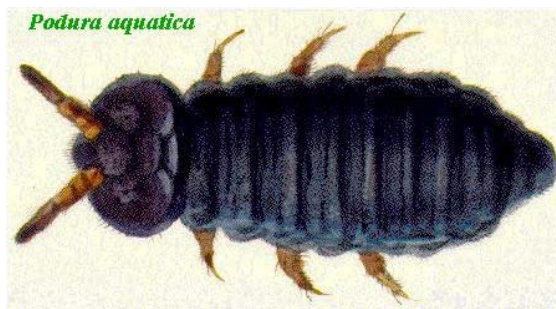
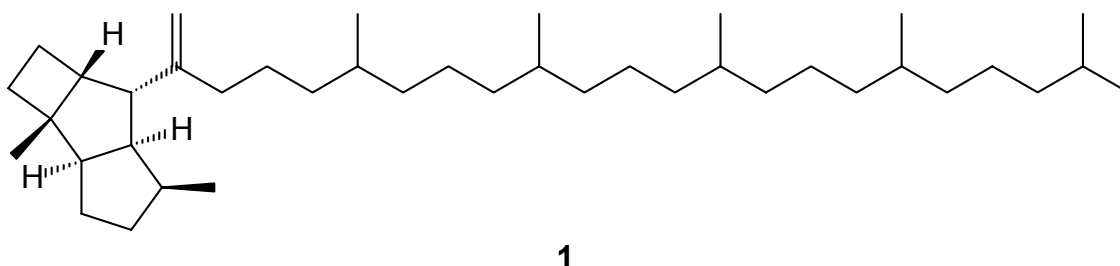


Abb. 3: *Podura aquatica* (Schwarzer Wasserspringer)

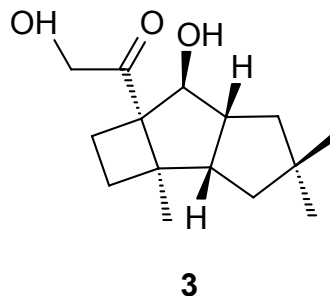
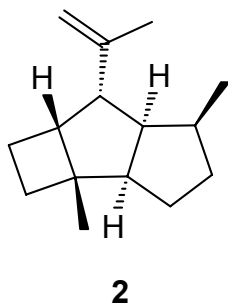
Im Rahmen dieser Untersuchungen an *P. aquatica* wurde ein neuartiges Tetraterpen isoliert und charakterisiert, das Poduran (**1**)^[6]:



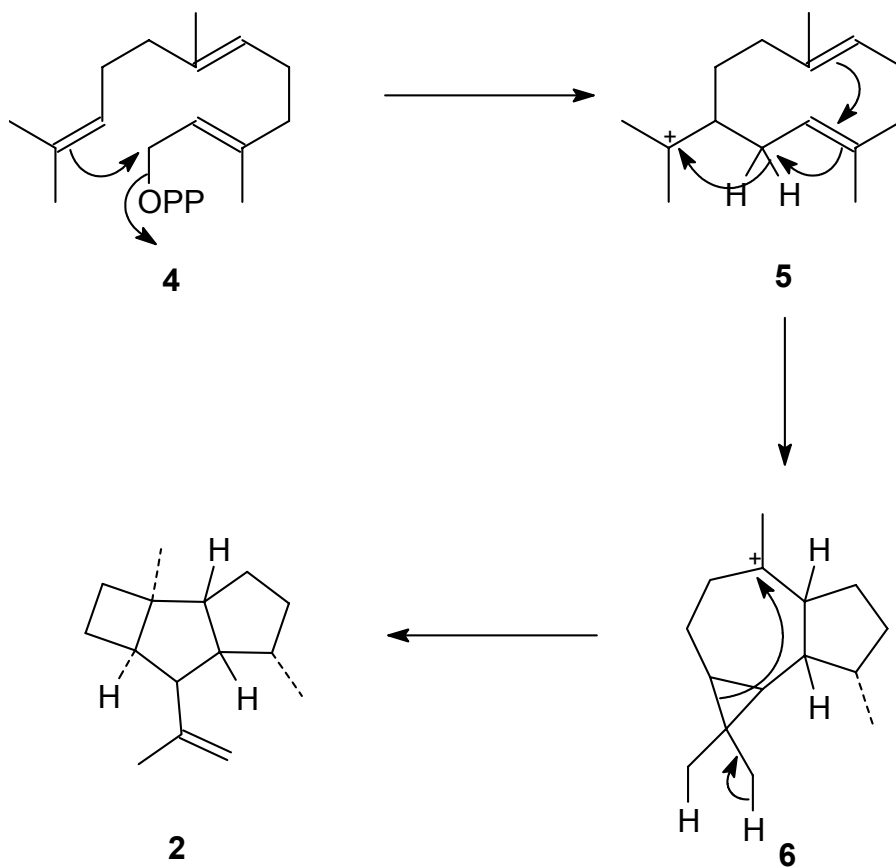
Die Vermutung lag nahe, dass diese ungewöhnliche Substanz eine Rolle in der chemischen Abwehr spielt. Die Untersuchungen zum Verhalten des Wasserläufers *Mikrovelia reticulata* und des Koboldkärpflings *Gambusia affinis* gegenüber Poduran zeigten jedoch keinerlei abschreckende Wirkung der Reinsubstanz^[7]. Ein Grund hierfür könnte das Fehlen reaktiver funktioneller Gruppen z. B. Keto-, Carboxy- oder Aldehydgruppen sein, wie sie für Defensivsubstanzen charakteristisch sind.

Poduran ist ein neuartiges Tetraterpen mit einem seltenen *cis,anti,cis* 4-5-5 carbocyclischen Ringsystem und einer Seitenkette bestehend aus fünf Isopentyleinheiten. Das ungewöhnliche Tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan Gerüst wurde in der Natur bisher nur selten beobachtet. Das verwandte Sesquiterpen (+)-Kelsoen (**2**) wurde aus den marinen Schwämmen *Cymbastela hooperi*^[8], sowie aus den Flechten *Ptychanthus striatus*^[9,10], *Calypogeia muelleriana*^[11] und *Tritomaria quinquedentata*^[12] identifiziert. Der Schimmelpilz Metabolit Sulcatin

G (**3**)^[13] besitzt das gleiche lineare tricyclische Grundgerüst, jedoch ein anderes Substitutionsmuster als Poduran.



Markierungsstudien^[9] mit [2-¹³C]-Mevalonat zeigten, dass die Biosynthese des ungewöhnlichen Grundskeletts in (**2**) ausgehend von Farnesylpyrophosphat (**4**) über die Intermediate des Germacradienyl-Kations (**5**) und Alloaromadendranyl-Kations (**6**) zum Kelsoen (**2**) verläuft.



Terpene bilden eine in der Natur weit verbreitete Stoffklasse, deren Vertreter sich aus Isopren-Einheiten (2-Methyl-1,3-butadien) aufbauen. Je nach der Anzahl der Isopren-Reste unterscheidet man zwischen Mono-, Sesqui-, Di-, Sester-, Tri-, Tetra- und Polyterpenen.

Ruzicka konnte 1953 seine biogenetische Isopren-Regel^[14] formulieren, nach der sich die natürlichen isoprenoiden Verbindungen von acyclischen Vorstufen, wie Geraniol (C₁₀), Farnesol (C₁₅), Geraniolgeraniol (C₂₀) und Squalen (C₃₀) ableiten. Ausgangsstoff der Biosynthese ist die Mevalonsäure, die aus drei Molekülen Acetyl-Co-A gebildet wird.

Neuere Untersuchungen zur Biogenese der Terpene zeigen einen von der Mevalonsäure unabhängigen Weg auf, Isopentenylpyrophosphat (IPP) aufzubauen. Die Bildung von IPP kann entgegen der weit verbreiteten Ansicht in der Literatur auch über die Glycerinaldehydphosphat-Pyruvat-Synthese verlaufen. Es wird angenommen, dass die in den Chloroplasten gebildete Mono- und Diterpene über den alternativen Biosyntheseweg produziert werden^[15].

Aus diesen acyclischen Kohlenwasserstoffen kann durch Substitutionen, Oxidationen, Cyclisierungen, Umlagerungen und ähnlichen Reaktionen eine Vielzahl von Verbindungen gebildet werden. Dies begründet das häufige Vorkommen und die strukturelle Vielfalt der Terpene. Sie kommen in der Natur hauptsächlich als Kohlenwasserstoffe, als Alkohole und deren Glykoside, als Ether, Aldehyde, Ketone, Carbonsäuren und Ester vor. Sie finden sich in Pflanzen, vor allem in deren Blüten und Früchten, und werden durch Wasserdampfdestillation oder durch Extraktion aus den zerkleinerten Pflanzenteilen als ätherische Öle gewonnen. Diese Öle werden schon seit langer Zeit als Zusatz zu Kosmetika und pharmazeutischen Produkten und in der Lebensmittelindustrie als Aromastoffe verwendet.

Aufgrund ihrer außergewöhnlichen Strukturvielfalt und ihrem breiten Spektrum an biologischen Aktivitäten stellen Terpene eine attraktive Herausforderung für den Synthesechemiker und bieten eine weitreichende Grundlage für die Entwicklung und das Testen neuer Synthesestrategien. In den letzten Jahren erwecken vor allem carbocyclische Naturstoffe mit ungewöhnlichen Ringverknüpfungen und Funktionalitäten großes Interesse. Dies reflektiert sich in einer Vielzahl neuer

Reaktionen in der organischen Chemie, unter anderem zum Aufbau von verknüpften Cyclopentanringen.

2 Aufgabenstellung

Die vor kurzem isolierten Terpene Poduran (**1**)^[6] und (+)-Kelsoen (**2**)^[8-12] besitzen beide einen gemeinsamen neuartigen carbocyclischen Grundkörper mit sechs einander benachbarten Stereozentren.

Die Strukturaufklärung des Tricyclodecan-Grundgerüsts in Poduran (**1**) basierte auf der Grundlage von spektroskopischen Untersuchungen (NMR, EIMS)^[6]. Dabei wurde nur die relative Konfiguration aufgeklärt, während die absolute Konfiguration der Teilstruktur nicht bekannt ist.

Vor kurzem erfolgte die Bestimmung der absoluten Konfiguration^[16] des Sesquiterpens Kelsoen (**2**) mittels einer NMR-Methode nach Fukui et. al.^[17]. Nach Umwandlung der Isopropenylgruppe mit dem axial chiralen Reagenz (aS)-2'-methoxy-1,1'-binaphthalen-2-carbohydroximoylchlorid ergab die NMR-spektroskopische Analyse für (**2**) eine (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*)-1,5-Dimethyl-7-(1'-methyl-ethenyl)tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan Struktur. Synthetische Arbeiten für (**2**) liegen bisher nur in Form einer racemischen Totalsynthese von Mehta und Srinivas^[18] vor.

Ziel war es, im Rahmen dieser Dissertation die absolute Konfiguration dieses außergewöhnlichen carbocyclischen Grundkörpers durch chemische Korrelation aufzuklären. Hierzu sollte eine geeignete Zielverbindung in racemischer und enantiomerenreiner Form synthetisiert werden, in welche die natürlichen Produkte durch Abbaureaktionen überführt werden können. Die Zuordnung der Konfiguration sollte über chirale Gaschromatographie erfolgen.

(+)-Kelsoen (**2**), das erste Glied einer neuen Klasse von Sesquiterpenen, den Kelsoanen, stellt aufgrund seiner besonderen und neuartigen Struktur auch eine attraktive synthetische Aufgabe dar.

Neben Kelsoen (**2**) sollte auch sein Diastereomer **42** synthetisiert werden, um Aufschluß über spektroskopische Eigenschaften dieses Naturprodukts zu erhalten.

3 Retrosynthese von (-)-Kelsoen (*ent*-**2**)

Vor kurzem wurde ein neuartiges Sesquiterpen, (+)-Kelsoen (**2**), aus verschiedenen Organismen^[8-12] isoliert. Die Bestimmung der relativen Konfiguration zeigte, dass **2** ein seltenes *cis,anti,cis* 4-5-5 tricyclisches Ringsystem besitzt, welches ebenfalls im Tetraterpen Poduran (**1**)^[6] auftritt.

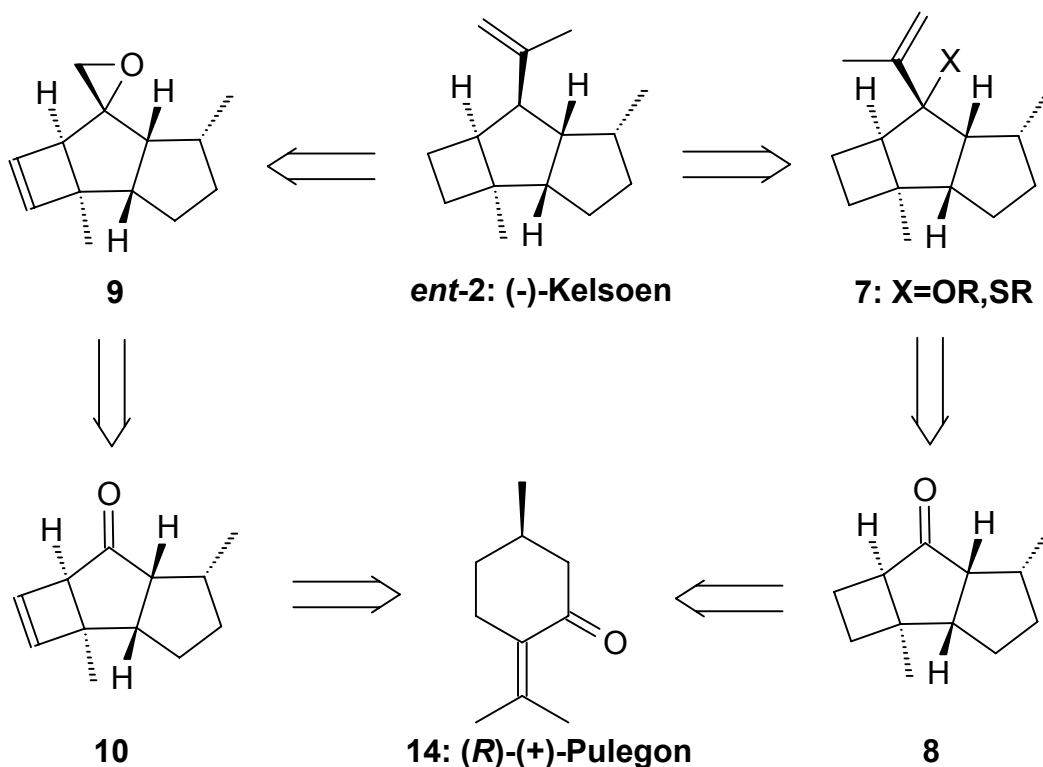
Für ein aus nur 15 Kohlenstoff-Atomen bestehendes Molekül ist (+)-Kelsoen (**2**) äußerst interessant, da es in seinem 4-5-5 tricyclischen Decan-Grundgerüst sechs einander benachbarte Stereozentren und somit 64 Stereoisomere besitzt. Eine zusätzliche Schwierigkeit ist die all-*cis* Anordnung der Substituenten im terminalen Fünfring.

Der geplanten Kelsoen-Synthese liegt eine lineare Synthesestrategie zugrunde. Dabei bietet sich retrosynthetisch zuerst der Aufbau des tricyclischen Grundgerüsts an, welches fünf der insgesamt sechs Stereozentren trägt. Anschließend würde die Einführung der Isopropenyl-Seitenkette und des letzten Stereozentrums erfolgen.

Ein wichtiger Vorläufer in der Synthese zu (-)-Kelsoen *ent*-**2** sollte das tricyclische Keton **8** sein, welches sich aus der Startkomponente (*R*)-(+)-Pulegon (**14**) darstellen ließe. Dabei kontrolliert das stereogene Zentrum in **14** den Aufbau der weiteren Zentren. Die direkte Einführung des Isopropenyl-Restes könnte durch eine Grignard-Reaktion und anschließender reduktiven Eliminierung der Funktionalität in **7** erfolgen. Aufgrund der starken sterischen Abschirmung der Carbonylfunktion in **8** konnten jedoch keine erfolgreichen C-C-Kupplungsversuche erzielt werden (siehe Kapitel 4.2.1, 4.2.6, 4.2.7). Daher mußte die sterische Hinderung verringert werden.

Die Einführung des Cyclobutenrings in **10** im Tricyclus sollte dies erreichen und somit eine Addition an die Carbonylgruppe ermöglichen. Der Aufbau der Isopropenyl-Seitenkette in **10** konnte weiterhin nur sequentiell erfolgen, da nur schlanke Nucleophile an der Carbonylgruppe angreifen können. Im ersten Schritt ließe sich eine Methylen-Übertragung durch Umsetzung von **10** mit einem Schwefel-Ylid erzielen. Dadurch wird der Angriffspunkt an das Molekül vom

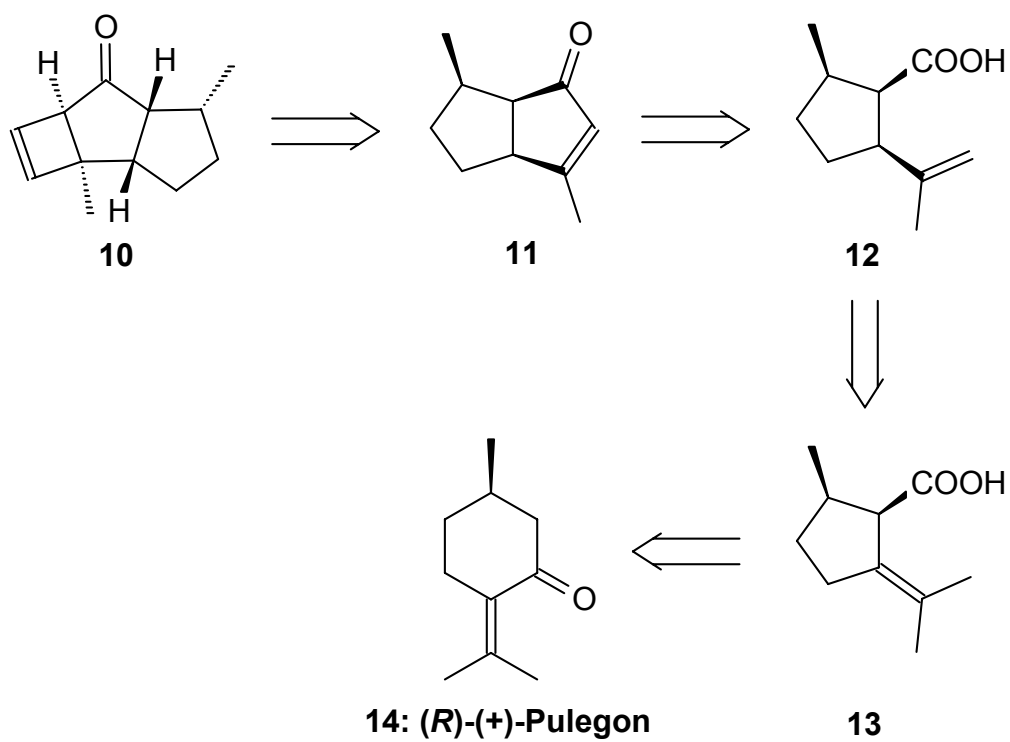
gehinderten Zentrum C-7 nach außen verlegt, so dass das Epoxid **9** durch Standardreaktionen zum (-)-Kelsoen *ent*-**2** transformiert werden kann.



Das lineare 4-5-5-carbocyclische Grundgerüsts im Keton **8** bzw. in der ungesättigten Verbindung **10** wird in einer schrittweise Verknüpfungsstrategie aufgebaut, wobei das diquinane Enon **11** mit der all-*cis*-Konfiguration eine wichtige Schlüsselverbindung darstellt. In einer photochemischen [2+2]-Cycloaddition des Enons **11** mit Ethen lässt sich der Cyclobutanring in **8** direkt einführen.

Der Aufbau des Cyclobutenringes in **10** sollte in einer Sequenz aus [2+2]-Photocycloaddition des Enons **11** mit (*E*)-(1,2)-Dichlorethylen, Schützen der Ketofunktion als Dioxolan, reduktiver Eliminierung mit Natrium und anschließender saurer Spaltung der Schutzgruppe erfolgen. Das bicyclische Enon **11** sollte sich in einer intramolekularen Acylierung aus dem Säurechlorid der Säure **12** darstellen lassen. Das all-*cis*-trisubstituierte Cyclopentan Derivat **12** lässt sich in 2 Schritten aus der *cis*-Pulegonsäure **13** entwickeln. Nach Cyclisierung zum *cis,cis*- γ -Lacton **18** kann eine baseninduzierte Eliminierung zur Säure **12** erfolgen. In einer

stereospezifischen Favorskii-Umlagerung sollte die *cis*-Pulegonsäure **13** aus dem kommerziell erhältlichen (*R*)-(+)-Pulegon (**14**) darstellbar sein.



4 Synthesen

Zu Beginn der Entwicklung der Synthesestrategie waren sowohl für (+)-Kelsoen (**2**), als auch für Poduran (**1**) nur die relativen Konfigurationen bekannt und diese entsprachen der von uns synthetisierten Verbindung *ent*-**2**. Da die Synthese von *ent*-**2** zur Aufklärung der absoluten Konfiguration der Naturstoffe führen sollte, musste die Verbindung in enantiomerenreiner Form dargestellt werden.

Zur Entwicklung einer enantioselektiven Synthese gibt es vier allgemeine Ansätze:

- Racematspaltung
- Verwendung eines *chiralen Auxiliars*
- Verwendung chiraler Katalysatoren
- Verwendung des *chiral pool*

Unser Synthesekonzept basiert auf der Verwendung des *chiral pool* und findet in (*R*)-Pulegon (**14**) eine preiswerte, leicht zugängliche Ausgangsverbindung.

Das Monoterpen (*R*)-Pulegon besitzt seit langem eine große Bedeutung für die Naturstoffsynthese. In Abbildung 4 ist eine kleine Auswahl bekannter Synthesen^[19,20,21,22,23,24] aufgeführt, welche die breite Einsatzmöglichkeit von (*R*)-Pulegon zur Darstellung komplexer Naturstoffe verdeutlicht.

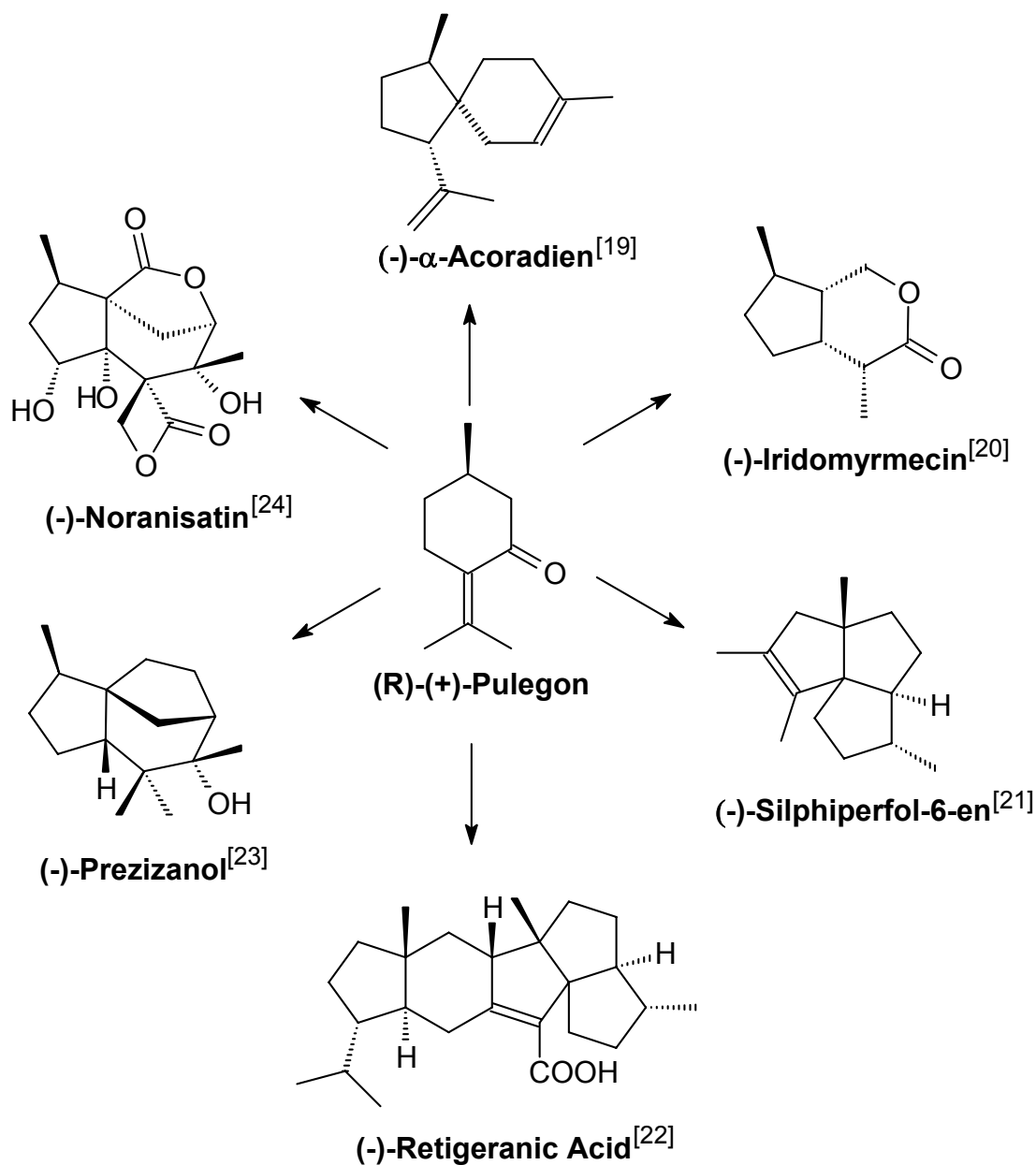


Abb. 4: Naturstoffsynthesen mit (R)-Pulegon als Ausgangsverbindung

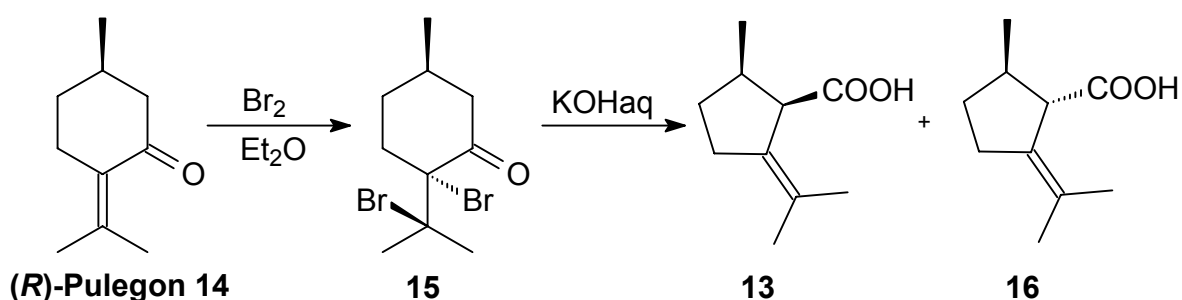
4.1 Synthese des Tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan Grundgerüsts

4.1.1 Favorskii-Umlagerung

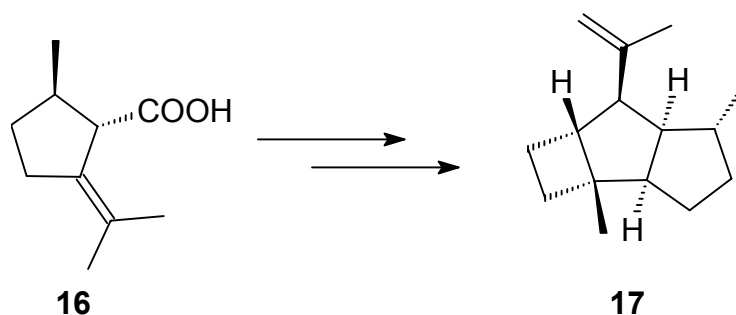
Die Synthese beginnt mit einer abgewandelten, literaturbekannten Methode^[25] zur Darstellung von *cis*- und *trans*-Pulegonsäure. Als Ausgangsverbindung wurde das

enantiomerenreine (*R*)-Pulegon (**14**) gewählt, welches sich kostengünstig durch Destillation aus technischen (*R*)-Pulegon gewinnen lässt.

Durch Umsetzung von (*R*)-Pulegon (**14**) mit Brom wurde das (*R*)-Pulegon-dibromid **15**^[26] erhalten. Die stereospezifische Favorskii-Umlagerung unter Verwendung von Kalilauge als Base führte zu einem kinetisch kontrollierten Gemisch (60:40) aus *cis*-Pulegonsäure **13** und *trans*-Pulegonsäure **16** in einer Gesamtausbeute von 44%. Die Trennung der beiden Isomeren erfolgte säulenchromatographisch, wobei das *cis*-Isomer zuerst eluiert.



Die in 20%iger Ausbeute gebildete *trans*-Pulegonsäure **16** sollte in einer parallelen Synthesesequenz als Vorläufer zur Darstellung des Diastereomeren **17** eingesetzt werden und gleichzeitig eine sogenannte "Dummyfunktion" für die Synthese von *ent*-**2** erfüllen.



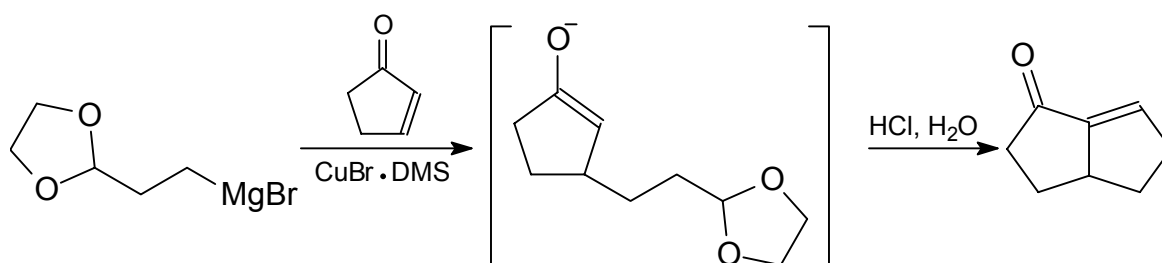
Der nächste Schritt war der Aufbau des [3.3.0]Bicyclooctenon Systems, wofür im folgenden verschiedene Literaturmethoden beschrieben werden.

4.1.2 Exkurs: Methoden zum Aufbau cyclopentanoider Strukturen

Die Isolierung und Charakterisierung vieler neuer cyclopentanoider Terpene führte in den Siebziger Jahren zu einem stark wachsenden Interesse neuer synthetischer Methoden zur Darstellung cyclopentanoider Verbindungen. Neue Synthesestrategien wurden entwickelt, welche die Herstellung verknüpfter Cyclopentanoide oder Polyquinane durch inter- und intramolekularer Prozesse ermöglichen. Die Methoden reichen dabei von anionischen oder kationischen Reaktionen zu milderen Organometall-Reaktionen und radikalischen Cyclisierungen. Nachfolgend sind einige wichtige Reaktionstypen anhand von Naturstoffsynthesen aufgezeigt.

Intermolekulare Michael Addition

Helquist^[27] entwickelte eine kupferkatalysierte konjugierte 1,4 Addition einer acetalischen Grignard-Verbindung an cyclische Enone in der Gegenwart von CuBr·DMS. Die Behandlung der acetalischen Zwischenstufe mit Salzsäure führt nach Hydrolyse, intramolekularer Aldolkondensation und Dehydration zu bicyclischen Produkten.



Paquette hat eine ähnliche Reaktionssequenz in einer kurzen Synthese von (±)-Silphinen angewandt^[28].

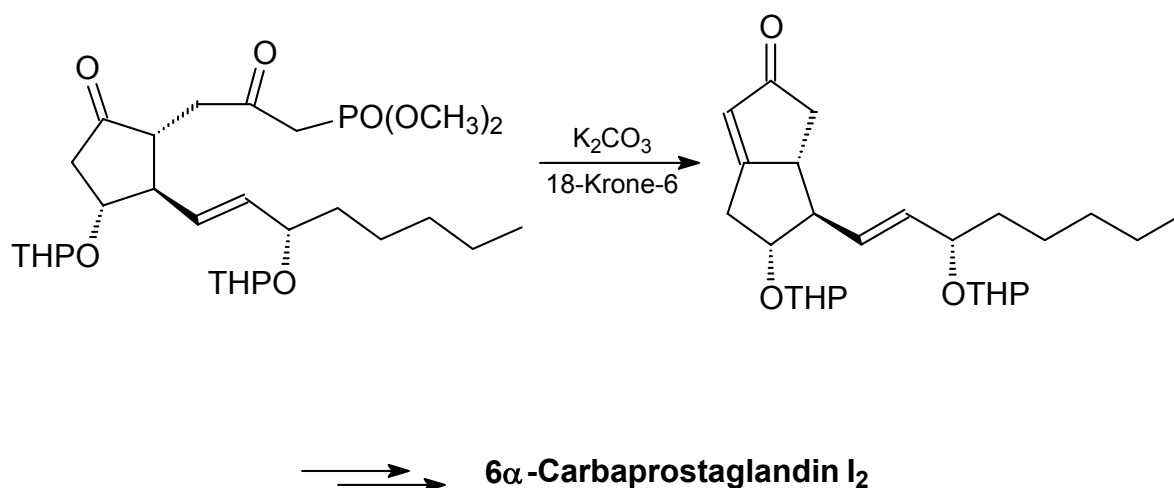


Majetich stellte eine intramolekulare konjugierte Addition eines allylischen Anions, generiert aus Allylsilan, mit verschiedenen Michael Acceptoren vor^[29]. Die milden Bedingungen zur Bildung des allylischen Anions und dessen hohe Chemoselektivität ermöglichen Studien an hoch funktionalisierten Verbindungen. Zur Synthese von (\pm)-Hirsuten erfolgte eine intramolekulare Allylsilan-Cyclisierung von zwei funktionalisierten Cyclopentanringen zum linearen triquinanen Grundgerüst^[30].



Intramolekulare Wittig-Reaktion

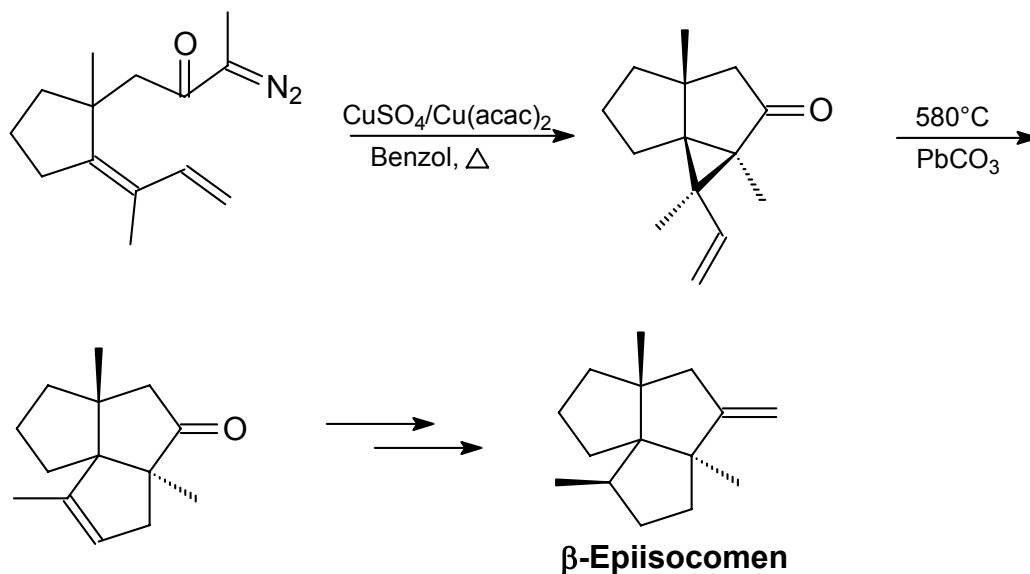
Aristoff berichtete von der Synthese bicyclischer Enone mittels einer intramolekularen Wadsworth-Emmons-Reaktion^[31]. Diese unter milden Bedingungen mit Kaliumcarbonat und 18-Krone-6 ablaufende Cyclisierung fand Anwendung in der Synthese von 6 α -Carbaprostaglandin I₂^[32].



Vinylcyclopropan Umlagerung

Thermische Umlagerung von Vinylcyclopropan-Derivaten ist eine der gebräuchlichen Methoden zur Darstellung von funktionalisierten Cyclopenten^[33,34].

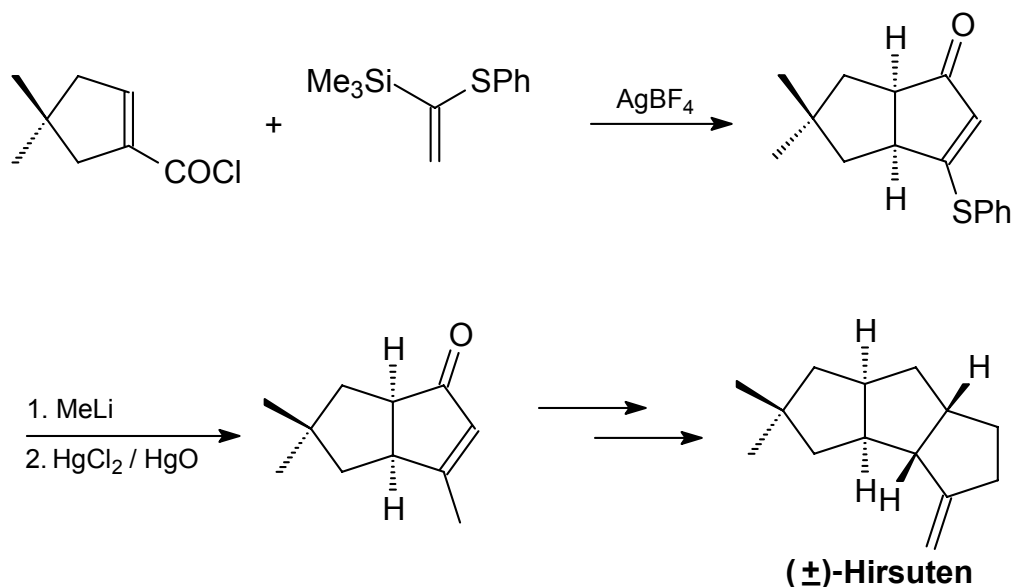
Die Totalsynthese von Epiisocomen von Hudlicky et. al. basiert auf einer intramolekularen α -Diazoketon Cyclopropanierung und anschließender thermischer Cyclopropan-Cyclopenten Umlagerung^[35].



Nazarov-Cyclisierung

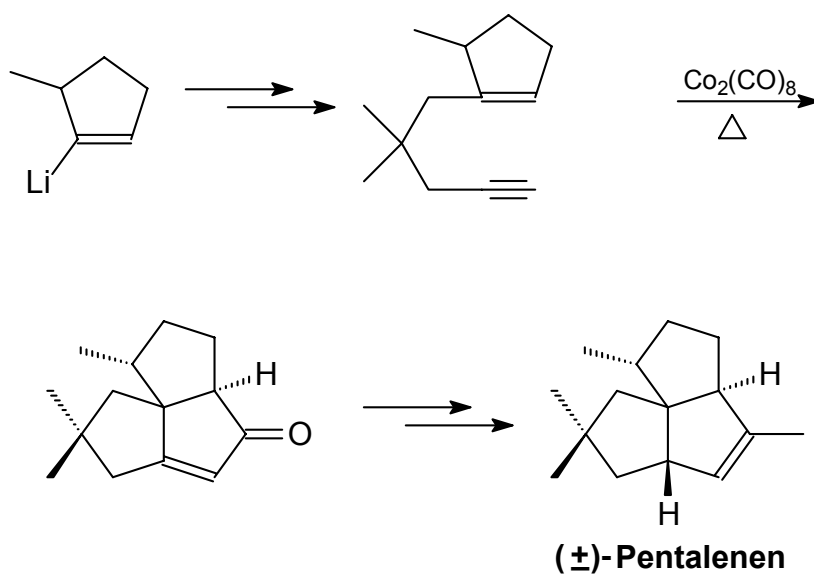
Die Nazarov-Cyclisierung ist eine säureinduzierte Ringschlussreaktion von Allylvinyl- und Divinylketonen zur Darstellung substituierter Cyclopentenone^[36,37]. Die Reaktion verläuft über Pentadienylkationen, die einem konrotatorischen elektrocyclischen Ringschluss unterliegen. Diese Cyclisierung zeichnet sich durch ihre einfachen synthetischen Anforderungen und der leicht zugänglichen Ausgangsverbindungen aus.

Magnus entwickelte eine Variante, die unter Verwendung von funktionalisierten Organosilicium Reagentien, wie z.B. 1-(Trimethylsilyl)-1-(phenylthio)ethylen, durch Umsetzung mit α,β -ungesättigten Säurechloriden in Gegenwart von Lewissäuren zu Cyclopentenonen cyclisieren^[38,39].



Pauson-Khand-Reaktion

Alkin- $\text{Co}_2(\text{CO})_6$ -Komplexe reagieren beim Erwärmen in Gegenwart von Alkenen im Sinne einer [2+2+1]-Cycloaddition zu Cyclopentenonen^[40]. Intramolekulare Pauson-Khand-Reaktionen verlaufen im allgemeinen regioselektiv. Durch eine chirale Hilfsgruppe in der Alken- oder Alkinkomponente lassen sich gute Diastereoselektivitäten erzielen. Schore et. al.^[41,42] haben diese interessante und synthetisch äußerst nützliche Reaktion zur Synthese von (±)-Pentalenen angewandt.



Übergangsmetall-katalysierte Reaktionen

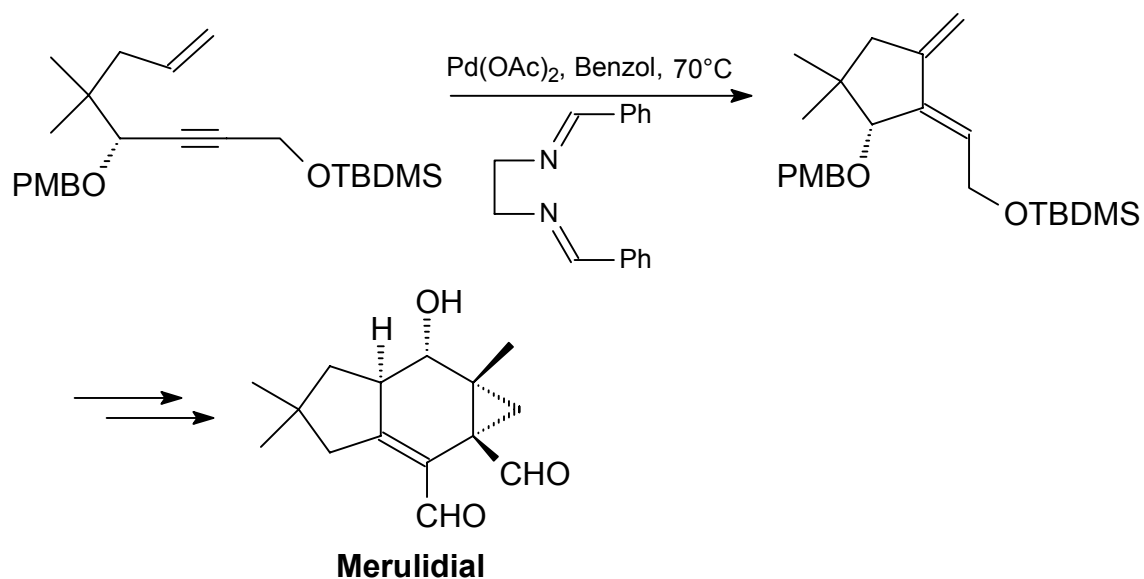
Metallorganische Komplexe spielen in der organischen Chemie eine bedeutende Rolle. Nahezu jede funktionelle Gruppe ist in der Lage an ein oder mehrere Übergangsmetalle zu koordinieren. Mit der Koordination wird die Reaktivität dieser funktionellen Gruppe oftmals drastisch verändert. Dabei können elektrophile Teilchen zu Nucleophilen werden und umgekehrt. Hochreaktive Zwischenstufen lassen sich erzeugen, stabilisieren und als effiziente Reagentien einsetzen. Viele metallorganische Reaktionen sind hochspezifisch und erlauben die Unterscheidung von strukturell ähnlichen Funktionalitäten oder Substraten.

Vor allem Palladium-katalysierte Reaktionen finden eine breite Anwendung zum Aufbau fünfgliedriger Ringsysteme. Daneben spielen Metalle wie Titan, Eisen, Zirkonium, Kupfer, Nickel, Cobalt eine wichtige Rolle.

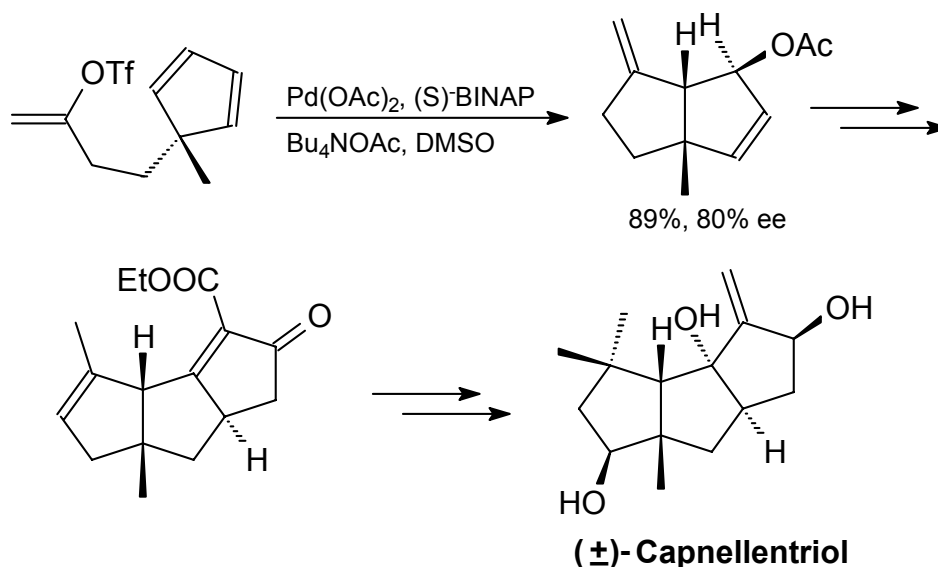
Übergangsmetall-Komplexe mit einer Metall-Kohlenstoff- σ -Bindung spielen in der Mehrzahl der Übergangsmetall-vermittelter Reaktionen, bei denen C-C- oder C-X-Bindungen geknüpft werden, eine zentrale Rolle. Die Herstellung von σ -M-C-Komplexen kann nach verschiedenen Methoden erfolgen, dies soll an zwei Beispielen verdeutlicht werden.

Die Insertion eines Alkens oder Alkins in eine Metall-Wasserstoff-Bindung führt zur Bildung eines σ -Kohlenstoff-Metall-Komplexes. Solche Reaktionen sind Schlüsselschritte bei einer Vielzahl wichtiger Reaktionen, so z.B. die Pd(II)-katalysierte Cycloisomerisierung von Eninen. Diese Reaktion toleriert eine Reihe funktioneller Gruppen und läuft auch mit strukturell komplexeren Substraten ab.

Trost wendete eine Enin-Cyclisierung in der asymmetrischen Synthese von Merulidial, ein Sesquiterpen der seltenen Klasse der Isolactarane^[43] an.



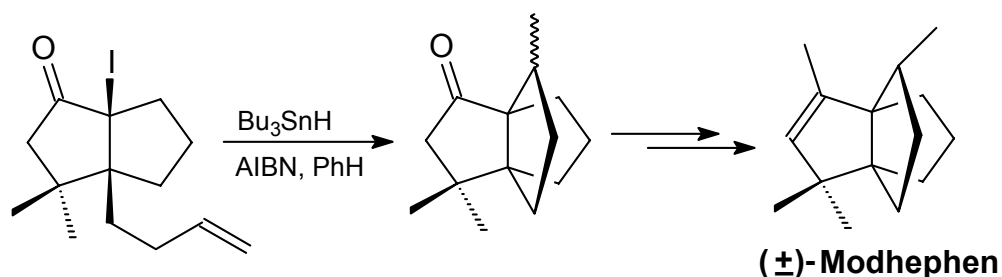
Eine weitere Möglichkeit zur Gewinnung eines σ -Kohlenstoff-Metall-Komplexes stellt die Sequenz oxidative Addition/Olefininsertion dar. Dieser Transformations-typ ist unter dem Namen Heck-Reaktion^[44] bekannt. Die Reaktion lässt sich in Anwesenheit vieler funktioneller Gruppen durchführen und die isolierten Ausbeuten sind oftmals sehr hoch^[45,46]. Intramolekulare Varianten der Heck-Reaktion können unter anderem zur Darstellung verknüpfter Fünfringe dienen^[47]. Mit Hilfe chiraler Liganden lassen sich enantioselektive Heck-Reaktionen mit hoher asymmetrischer Induktion realisieren^[48]. Shibasaki^[49,50] entwickelte eine chirale Synthese von Triquinanen mittels einer asymmetrischen Heck-Reaktion an meso-Triflaten.



Radikalische Cyclisierungen

Eine der vielseitigsten Methoden zur Konstruktion cyclopentanoider Strukturen ist die intramolekulare radikalische Cyclisierung. Sie zeichnet sich durch eine hohe Toleranz gegenüber verschiedenen funktionellen Gruppen und milden Reaktionsbedingungen aus, kombiniert mit einem hohen Maß an Regio- und Stereoselektivität. Cyclopentyl-Ringe werden meistens durch eine 5-exo Cyclisierung aus 5-Hexenyl-Radikalen gebildet. Faktoren, welche die Cyclisierungsrate von substituierten Hexenyl-Radikalen beeinflussen, sind ausführlich untersucht. Bis auf wenige Ausnahmen sind 5-exo Cyclisierungen gegenüber 6-*endo* Ringschlüssen bevorzugt^[51].

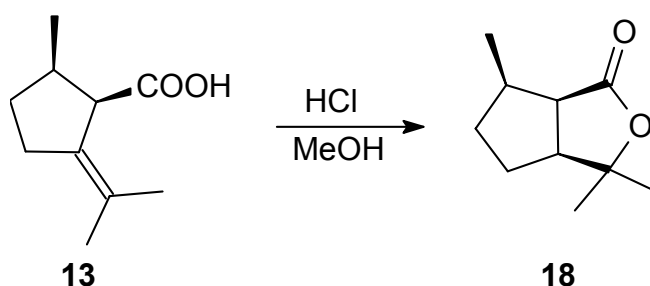
Sha et. al.^[52] untersuchten die intramolekulare Cyclisierungsreaktion von α -Carbonylradikalen, dargestellt aus α -Iod-Ketonen und zeigen in der Synthese von (±)-Modhephen eine Anwendungsmöglichkeit dieser unter milden Bedingungen ablaufenden Reaktionssequenz.



Alle diese Reaktionen waren jedoch für den Aufbau des Bicyclus **11** weniger geeignet, da die entsprechenden Vorstufen nur mit erheblichen synthetischen Aufwand zugänglich sind.

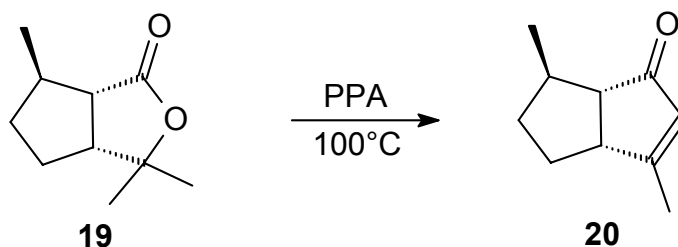
4.1.3 Synthese des [3.3.0]Bicyclooctenon Systems

Der Aufbau des [3.3.0]Bicyclooctenon Systems sollte durch Anwendung einer für die *trans*-Pulegonsäure **16** bereits bekannten Methode in zwei Stufen erfolgen^[53]. Zuerst erfolgte die Umwandlung der getrennten Pulegonsäuren durch Behandlung mit Salzsäure in Methanol in die γ -Lactone **18** und **19** in guten Ausbeuten. Die bicyclischen γ -Lactone besitzen die thermodynamisch bevorzugte *cis*-verknüpfte Struktur. Die Lactonisierung der *cis*-Pulegonsäure **13** führte in **18** die in Enon **11** gewünschte all-*cis*-Konfiguration ein. Die nachfolgenden Reaktionen zu **11** dürfen die Konfiguration der drei Stereozentren nicht verändern.



Die Umsetzung des *trans,cis*- γ -Lactons **19** mit Polyphosphorsäure^[53] führte in 41%iger Ausbeute zum erwarteten *trans,cis*-Bicyclooctenon **20**. Gaschromatographische und NMR-spektroskopische Untersuchungen bestätigten das

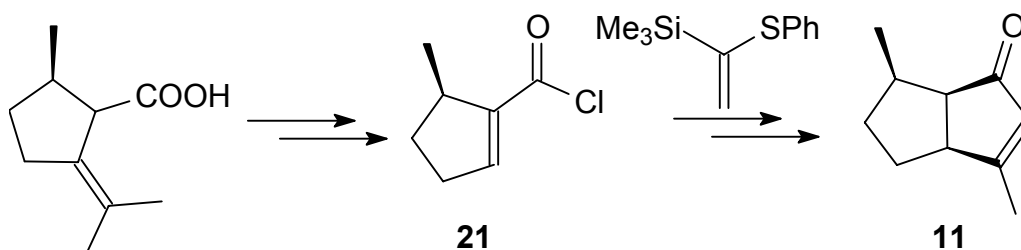
Vorliegen eines isomerenreinen Produkts. In Nebenreaktionen bildeten sich Polymerisationsprodukte.



Die PPA-induzierte Cyclodehydratisierung verlief unter Erhalt der im γ -Lacton **19** vorgegebenen Konfiguration. Die erzielten Ausbeuten lassen sich aufgrund der sehr kurzen Synthesesequenz unter Einsatz preiswerter Reagenzien akzeptieren.

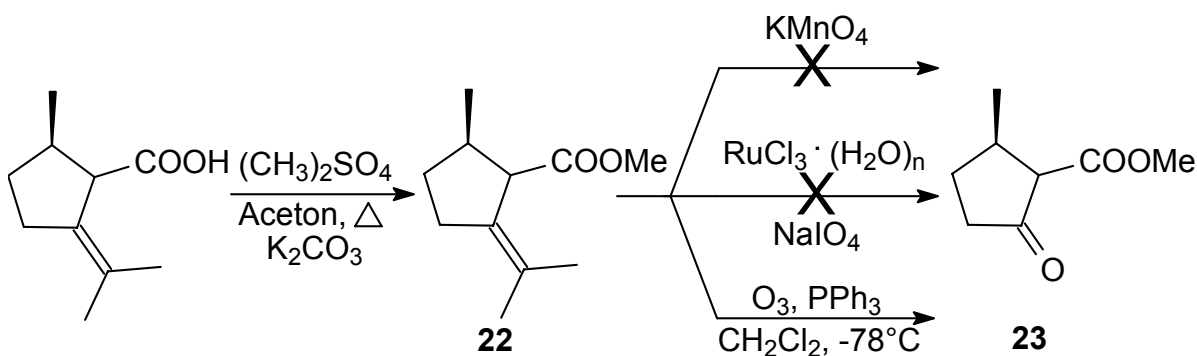
Die Übertragung der Reaktionsbedingungen auf das *cis,cis*- γ -Lacton **18** führte nicht zum erwünschten diastereomerenreinen Enon **11**. Die PPA-induzierte Cyclisierung erfolgte unter Epimerisierung und man erhielt ein 1:1 Gemisch der Bicyclen **11** und **20**. Eine säulenchromatographische oder destillative Trennung der beiden Diastereomeren war nicht möglich. Daher wurde nach anderen Wegen zu **11** gesucht.

Eine mögliche Synthesestrategie zum Enon **11** sollte ausgehend von *cis*-Pulegonsäure die Silicium-vermittelte Nazarov-Cyclisierung sein. Ein geeigneter Vorläufer für die bereits unter 4.1.2 beschriebene Methode von Magnus wäre das ungesättigte Säurechlorid **21**.



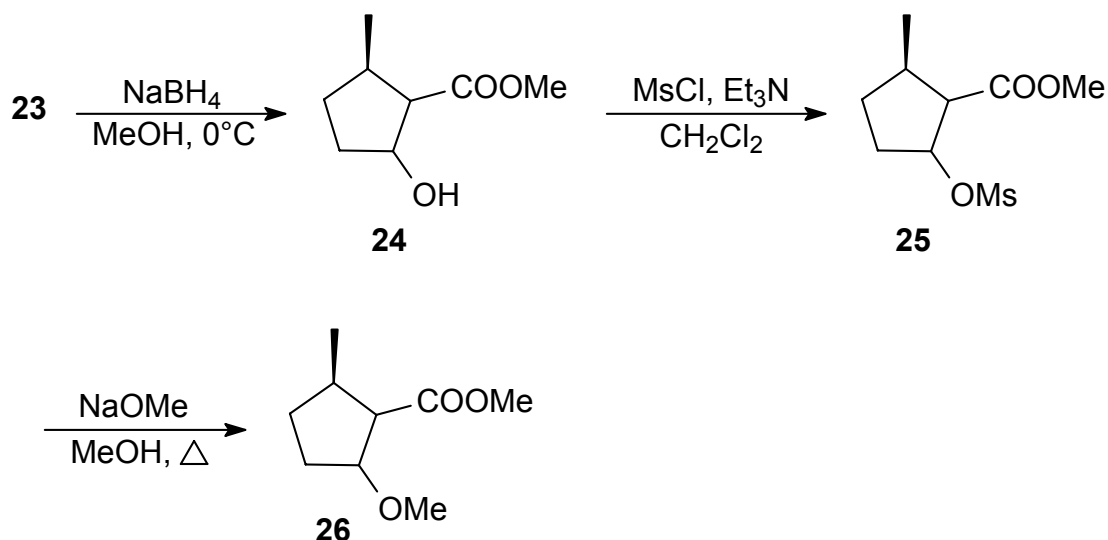
Da Verbindung **21** ein sp^2 -hybridisiertes Atom besitzt, konnte die Pulegonsäure als *cis*-/*trans*-Isomeren-Gemisch eingesetzt werden. Die aufwendige säulenchromatographische Trennung der Diastereomeren entfiel.

Zur Darstellung des Oxo-Esters **23** wurde das Pulegonsäure Gemisch zuerst mit Dimethylsulfat verestert^[54]. Für die anschließende oxidative Spaltung der C=C-Doppelbindung der Isopropyliden-Einheit standen verschiedene Methoden zur Verfügung. Oxidationen mit Übergangsmetallverbindungen führten zu keinem Erfolg. Sowohl bei der Umsetzung mit Kaliumpermanganat, als auch bei der Anwendung einer Ruthenium-katalysierten Variante mit Natriumperiodat fand keine Spaltung der tetrasubstituierten stabilen Doppelbindung statt^[55]. Eine Ozonolyse bei tiefer Temperatur lieferte den gewünschten β -Ketoester **23** in hoher Ausbeute.



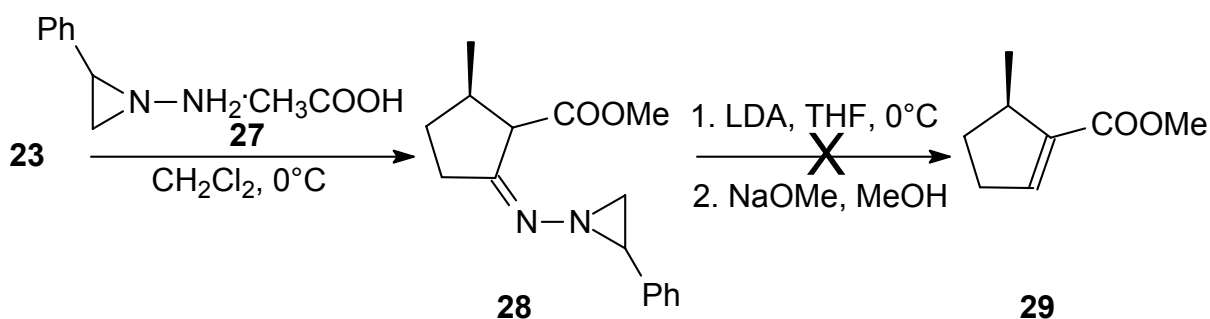
In der folgenden Reaktionssequenz sollte **23** in das Cyclopenten-Derivat **29** umgewandelt werden. Hierzu wurden zwei Methoden durchgeführt, welche von Evans bei der Synthese von (\pm)-Juvabion beschrieben wurden^[56].

Die erste Variante war die β -Eliminierung eines Alkylsulfonats. Zur Darstellung des Mesylats **25** wurde das Keton mit Natriumborhydrid zum Alkohol **24** reduziert und dieser mit Methansulfonsäurechlorid verestert. Die anschließende Umsetzung mit Natriummethanolat führte nicht zur Eliminierung. Stattdessen reagierte die Base als Nucleophil und erzeugte in einer nucleophilen Substitution die Methoxyverbindung **26**. Eliminierungsversuche mit der nicht nucleophilen Base DBU zeigten keinen Reaktionsumsatz.



In der zweiten Variante sollte in einer Shapiro-Reaktion das Olefin **29** synthetisiert werden. Shapiro-Reaktionen stellen eine bedeutende Methode zur Transformation von Ketonen oder Aldehyden in Alkene dar. Sie wurde auch in Kapitel 4.2.4 zur Einführung der *exo*-Methylenfunktion angewendet und dort ausführlicher beschrieben.

Zuerst erfolgte die Synthese des Hydrazons **28** durch Umsetzung des Keto-Esters **23** mit 1-Amino-2-phenylaziridinacetat **27**. Die Darstellung von **27** erfolgte nach einer literaturbekannten Synthese ausgehend von Styroloxid^[57]. Die Reaktion von **28** mit Lithiumdiisopropylamin sollte zur Bildung des β,γ -ungesättigten Esters führen, welcher in situ mit Natriummethanolat in den α,β -ungesättigten Ester **29** equilibrieren sollte. Die Anwendung dieser Shapiro Eliminierung war jedoch nicht erfolgreich, auch Versuche mit dem analogen Tosylhydrazon scheiterten.

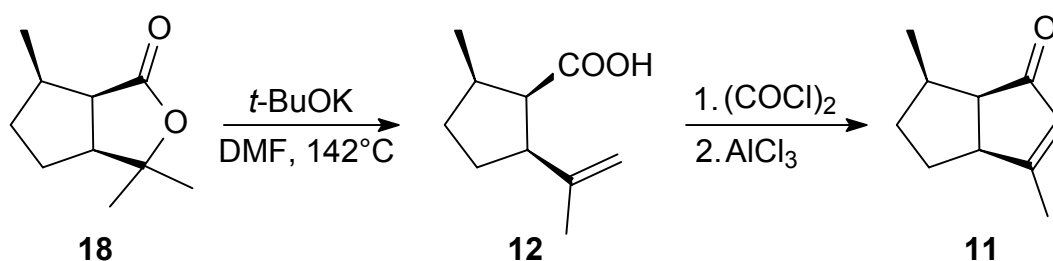


Diese bereits zu einem unerwartet frühen Zeitpunkt der Nazarov-Cyclisierungs-Strategie auftauchenden Probleme führten zu neuen Überlegungen über den Aufbau des bicyclischen Enons **11**.

In einer neuen Synthesesequenz sollte das γ -Lacton **18** wieder als Vorläufer dienen und nicht direkt, sondern über einen kleinen Umweg zum Enon **11** führen. Die baseninduzierte Eliminierung von γ -Lactonen zu γ,δ -ungesättigten Carbonsäuren ist eine bekannte synthetische Transformation^[58] und an vielen Beispielen durchgeführt worden. Wolinsky untersuchte anhand der γ -Lactone **18** und **19** den Effekt der Verhältnisse Base/Lacton^[59]. Die Studien zeigen, dass ein Überschuss an Base nicht nur zur Epimerisierung führt, sondern auch zur Wanderung der Doppelbindung und somit zur Bildung der Pulegonsäuren. Diese Nebenreaktionen stellen beim *cis,cis*- γ -Lacton **18** aufgrund der geringen Abschirmung des α -Wasserstoff ein größeres Problem dar.

Durch den Einsatz von 0.88 eq. der starken, sterisch anspruchsvollen Base Kalium-*t*-butanolat konnte **18** unter Erhalt der all-*cis*-Konfiguration in 65%iger Ausbeute in die γ,δ -ungesättigte Säure **12** überführt werden. Daneben wurden ca. 24 % Edukt **18** zurückgewonnen.

Für die anschließende Ringschlussreaktion wurde die Säure **12** zunächst unter milden Bedingungen durch Umsetzung mit Oxalylchlorid bei Raumtemperatur ins reaktive Säurechlorid überführt.

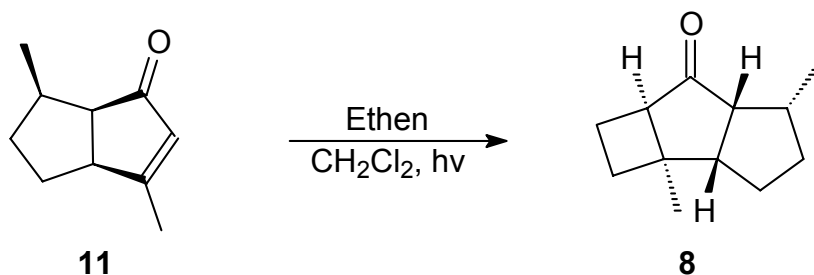


Die Cyclisierung erfolgte durch eine Lewissäure-katalysierte intramolekulare Acylierung und man erhielt das all-*cis*-konfigurierte Enon **11** in 42% Ausbeute^[60].

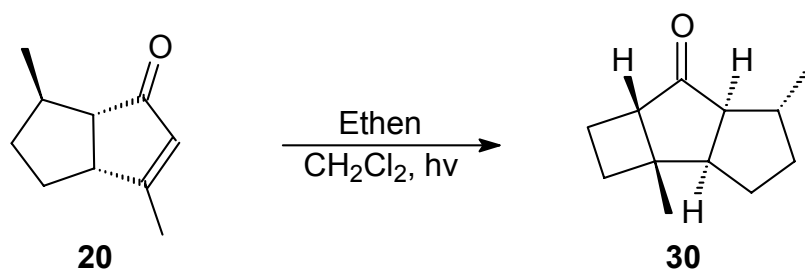
Mit der Synthese von **11** war eine kleine Hürde auf dem Weg zur Zielverbindung *ent*-**2** überschritten, allerdings sollte dies nicht die einzige bleiben.

4.1.4 [2+2]-Photoaddition

Die anschließende photochemische [2+2]-Cycloaddition mit Ethen führte in 60%iger Ausbeute zum gewünschten, enantiomerenreinen Keton **8**^[61]. Die Addition erfolgte ausschließlich von der weniger gehinderten Seite und führte zur erforderlichen *cis,anti,cis*-Ringanordnung im tricyclischen System.



Analog wurde der *trans,cis*-Bicyclus **20** photochemisch mit Ethen in einer *exo*-Addition in den Tricyclus **30** umgeformt.



Das tricyclische Keton **8** stellt eine wichtige Schlüsselverbindung in der Synthese des Sesquiterpens *ent*-**2** dar.

4.2 Aufbau der Isopropenyl-Seitenkette

Für die Einführung der Isopropenyl-Seitenkette durch Addition bzw. Substitution an der Carbonylfunktion stehen eine Reihe verschiedener Nucleophile und Ylide zur Verfügung.

4.2.1 Grignard Reaktion mit 2-Brom-propen

Organometall-Verbindungen besitzen seit langem eine große Bedeutung in der organischen Synthese. Vor allem Grignard-Verbindungen haben sich als reaktive Kohlenstoff-Nucleophile erwiesen und zu nützlichen Reagenzien entwickelt.

Die wichtigste Reaktion der Grignard-Reagentien, die Addition an die Carbonylgruppe, war die erste angewandte C-C-Verknüpfungsmethode zur direkten Einführung der Isopropenyl-Seitenkette.

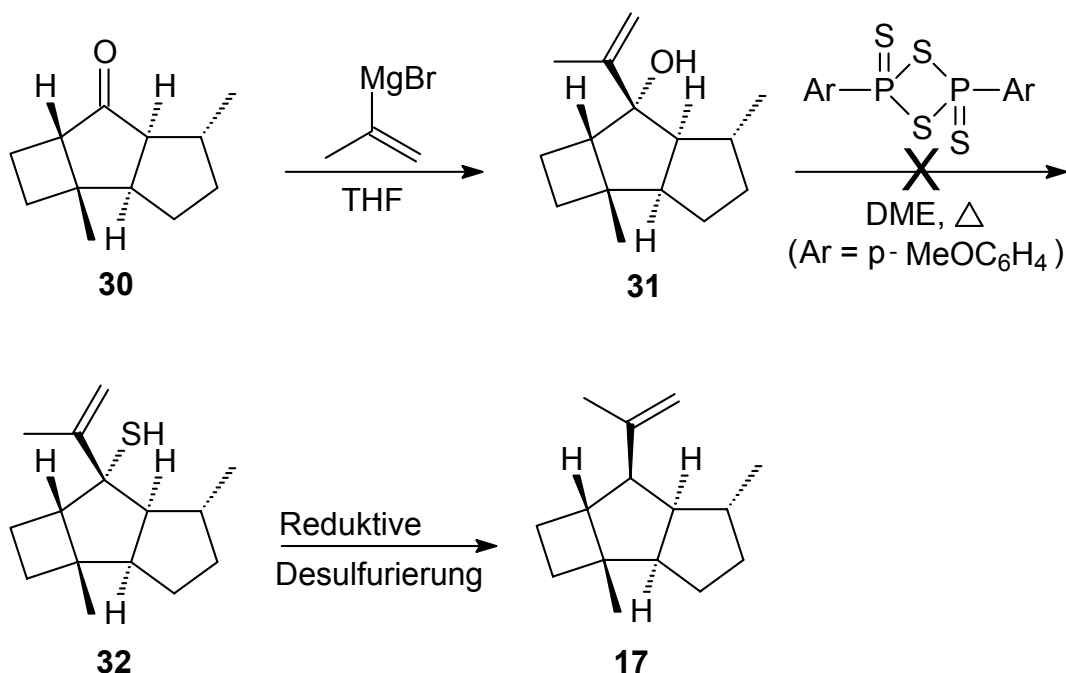
Das Vinyl-Grignard-Reagenz wurde durch Umsetzung von 2-Brom-propen mit Magnesiumspänen in THF bereitet und sofort mit dem *Dummy*-Keton **30** zur Reaktion gebracht. Man erhielt den *tert.*-Alkohol **31** in über 90%iger Rohausbeute. Da die säulenchromatographische Reinigung zu erheblichen Verlusten führte, wurde das Rohprodukt weiter umgesetzt.

Bei cyclischen Ketonen erfolgt die Addition der Organometall-Reagenzien von der weniger gehinderten diastereotopen Seite der Carbonylgruppe. Somit sollte der Alkohol **31** die (7*S*)-Konfiguration besitzen.

Die Umwandlung der Hydroxygruppe in einen Kohlenwasserstoff sollte über ein Schwefel-Derivat mit anschließender reduktiven Desulfurierung erfolgen.

Eine einfache Eintopfreaktion zur direkten Überführung von Alkoholen in Thiole stellt die Umsetzung mit dem Lawesson-Reagenz dar^[62]. Das kommerziell erhältliche Reagenz ist präparativ einfach zu handhaben und geruchsverträglich.

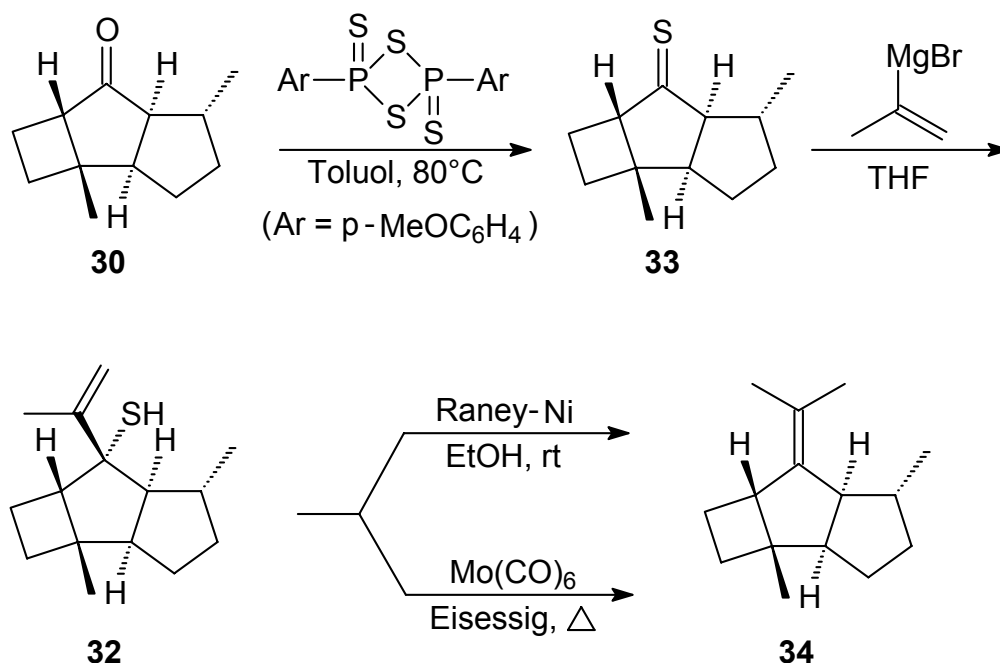
Die Überführung des Alkohols **31** in das entsprechende Thiol **32** durch Reaktion mit dem Lawesson-Reagenz gelang nicht. Trotz Variation der Reaktionsbedingungen (Temperatur, Lösungsmittel) fand kein Umsatz statt und das Edukt **31** wurde reisoliert. Verantwortlich hierfür könnte die sterische Abschirmung der OH-Funktion durch die C-5-Methylgruppe und den Cyclobutanring sein.



Eine Barton-Desoxygenierung konnte nicht angewendet werden, da die Überführung des Alkohols **31** in ein Xanthogenat nicht gelang.

Da sich die Derivatisierung des Alkohols **31** als problematisch erwies, wurde eine Änderung in der Reihenfolge der Synthesesequenz vorgenommen. Zuerst erfolgte die Einführung der Schwefelkomponente und anschließend die Addition der Alkylverbindung.

Die Umwandlung der Carbonylverbindung **30** in die entsprechende Thiocarbonylkomponente **33** fand erneut unter Einsatz des Lawesson-Reagenz in guter Ausbeute statt^[63]. Die nachfolgende Grignard-Reaktion des Thioketons **33** verlief unter den bereits bekannten Reaktionsbedingungen in hoher Ausbeute zum *tert.*-Thiol **32**.



Eine gebräuchliche Methode zur reduktiven Desulfurierung von Thiolen ist die Verwendung von Raney Nickel^[64]. Sie fand eine breite Anwendung in der Strukturaufklärung, z.B. in der Penicillin-Reihe oder auch zur Desulfurierung von heterocyclischen Basen, beispielsweise bei der Synthese von Imidazolen.

Das Thiol **32** wurde mit Raney Nickel in Ethanol umgesetzt und der Reaktionsverlauf durch GC-MS-Messungen kontrolliert^[65]. Das Edukt war nach 3 h vollständig verschwunden und ein neuer Peak mit der erforderlichen Molekülmasse 204 der Zielverbindung **17** wurde detektiert. Im ¹H-NMR-Spektrum fehlten jedoch die beiden olefinischen Protonen der Methylengruppe, dafür war eine weitere Methylgruppe hinzugetreten. Es war nicht das erwartete Sesquiterpen **17** entstanden, sondern unter Umlagerung der Doppelbindung die Verbindung **34**.

Eine zweite Variante der Desulfurierung war die Umsetzung mit Molybdänhexacarbonyl in Eisessig^[66]. Auch unter diesen Bedingungen verlief die Reaktion quantitativ unter Bildung der stabileren tetrasubstituierten Doppelbindung.

Parallel zu der bisher ausgearbeiteten Synthese wurden die Versuche der Grignard-Strategie auf das Keton **8** übertragen.

Die Ergebnisse waren enttäuschend. Sowohl die Grignard Reaktion mit Keton **8**, als auch der Versuch das Thioketon herzustellen scheiterten. In beiden Fällen wurde kein Umsatz erzielt, sondern nur das eingesetzte Edukt zurückgewonnen. Somit war dieser sehr kurze Syntheseweg doch gescheitert und eine andere C-C-Verknüpfungsmethode musste gefunden werden.

4.2.2 Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

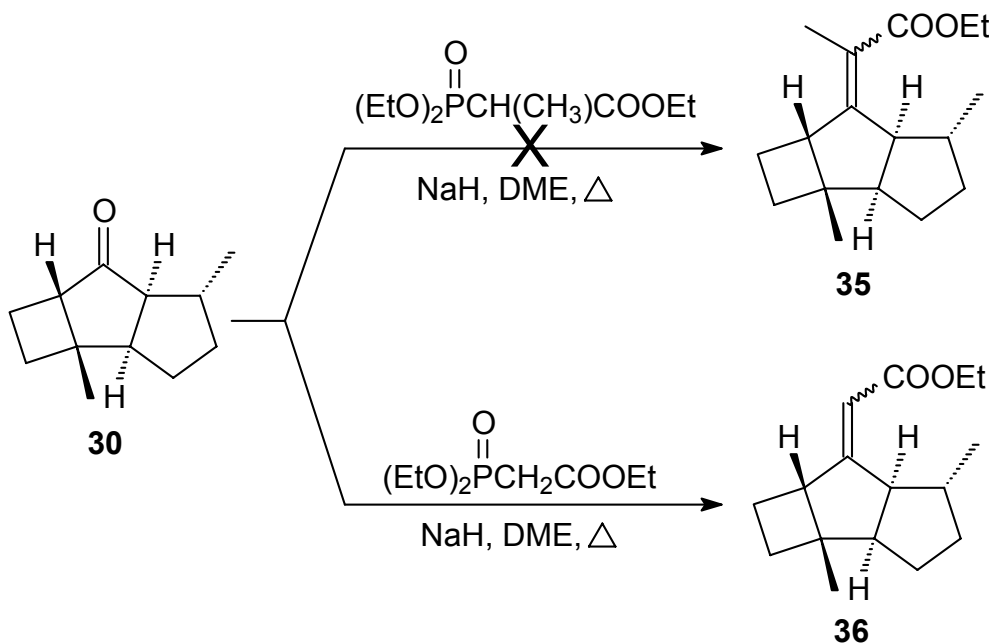
Die folgende Synthesestrategie sollte die C-C-Bindung in einer Wittig-Olefinierung knüpfen. Nach Hydrierung des gebildeten Olefins sollte die eingeführte Estergruppe in der Seitenkette in eine *exo*-ständige Doppelbindung transformiert werden.

Die Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion (HWE), eine Erweiterung der Wittig-Reaktion, ist eine klassische Methode zur Darstellung von α,β -ungesättigten Estern^[67,68]. Phosponat-Carbanionen sind nucleophiler als vergleichbare Ylide und reagieren rasch mit Ketonen oder Aldehyden zu Alkenen. Sie entstehen durch Deprotonierung von Alkylphosphonsäureestern mit starken Basen wie Natriumhydrid, *n*-Butyllithium oder Natriumethanolat. Horner-Emmons-Reaktionen verlaufen im allgemeinen bevorzugt unter Bildung des stabileren *E*-Olefins. Die Stereoselektivität der Reaktion hängt im allgemeinen von der Struktur des Phosponatcarbanions und den Reaktionsbedingungen (Base, Temperatur) ab.

Die Selektivität der Olefinbildung ist in unserem Fall jedoch unerheblich, da in der nächsten Stufe die Hydrierung der Doppelbindung erfolgte. Diese Strategie erwies sich für das unnatürliche Diastereomer **42** als erfolgreich, jedoch nicht für das (-)-Kelsoen *ent*-**2**.

Im ersten Reaktionsansatz sollte die HWE-Reaktion bereits die C₃-Einheit der Seitenkette einführen. Hierfür wurde das Keton **30** mit Triethyl- α -phosphonopropionat in Gegenwart von Natriumhydrid zur Reaktion gebracht^[69]. Trotz mehrstündigen Erwärmens fand keine Umsetzung zu Verbindung **35** statt. Dies ist wahrscheinlich auf die sterische Abschirmung der Carbonylfunktion zurück-

zuführen. Die Bildung und Reaktivität des Phosphonat-Anions wurde in einer *Dummy*-Reaktion mit 5-Methyl-[3.2.0]bicycloheptan-2-on bestätigt. Durch den Einsatz von Triethylphosphonoacetat wurde der sterische Anspruch verringert. Die Reaktion mit **30** führte in 85%iger Ausbeute zum α,β -ungesättigten Ester **36**.



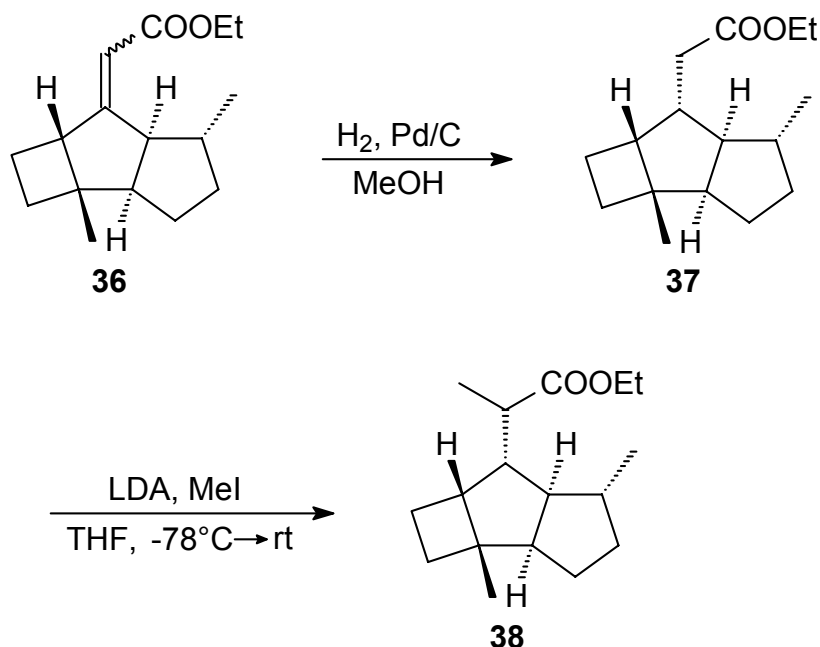
4.2.3 Hydrierung und Methylierung der Seitenkette

Die katalytische Hydrierung ist die bei weitem wichtigste Methode, um Wasserstoff an C-C-Doppelbindungen zu addieren. Als Katalysatoren werden Übergangsmetalle in unterschiedlichen Formen eingesetzt. Die Anlagerung der Wasserstoffatome verläuft meistens unter *syn*-Addition von der weniger gehinderten Seite des Alkens.

Die Pd-katalysierte Hydrierung des α,β -ungesättigten Esters **36** erfolgte quantitativ unter Bildung des Hauptisomeren **37**, das die erwartete relative Anordnung der Seitenkette besitzt.

Nachdem die direkte Einführung der C_3 -Einheit durch die Horner-Emmons-Reaktion nicht gelungen war, musste die noch fehlende CH_3 -Einheit gesondert eingeführt werden.

Dazu wurde der Ester **37** bei tiefer Temperatur mit Lithiumdiisopropylamin in das Ester-Enolat überführt und anschließend am α -Kohlenstoffatom mit Methyljodid in 97%iger Ausbeute zu Verbindung **38** alkyliert^[70].



4.2.4 Shapiro-Reaktion

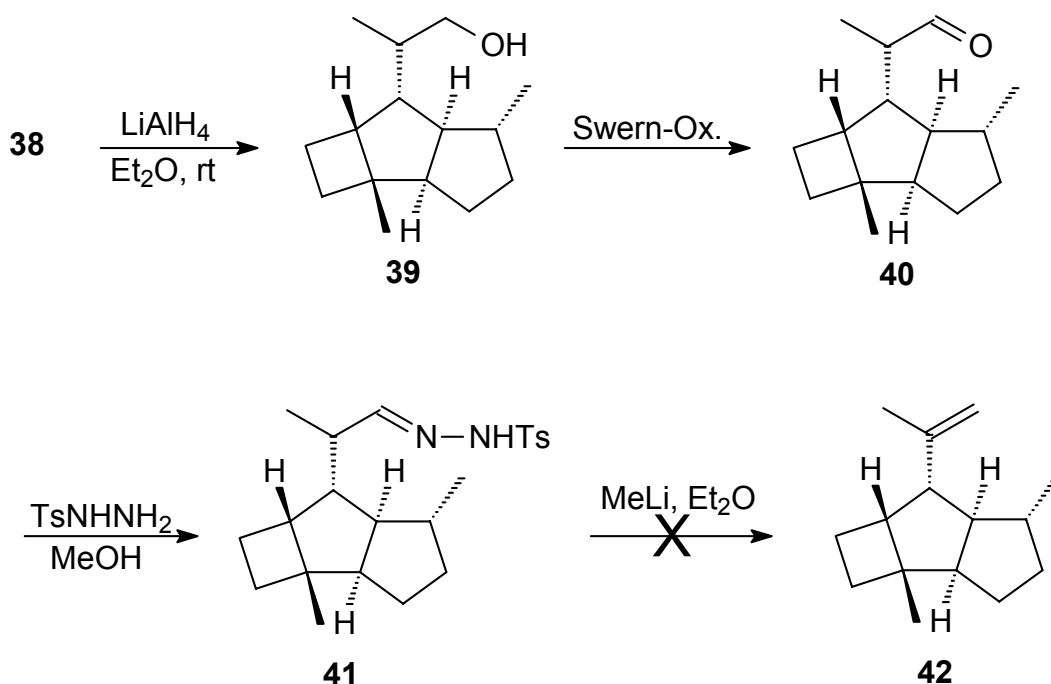
Der letzte Schritt dieser Synthesestrategie beinhaltete die Überführung der Ester-Funktion in ein Olefin. Ausgehend von einer Alkohol- oder Aldehydfunktion stehen hierzu eine Reihe verschiedener Eliminierungsmethoden zur Auswahl.

Eine sehr wichtige und häufig angewendete Methode für die Keton, Aldehyd \rightarrow Olefin Transformation ist die Shapiro Reaktion^[71]. Das Keton wird zuerst in ein Tosylhydrazon umgewandelt, welches durch Reaktion mit einer starken Base, wie z.B. Alkylolithium zur Bildung des Alkens führt. Formal handelt es sich dabei um eine Eliminierung, gefolgt von einer Wasserstoff Wanderung.

Für die Darstellung des zur Shapiro-Reaktion notwendigen Aldehyds **40** musste der Ester **38** reduziert werden. Die direkte Reduktion^[72] mit Diisobutylaluminiumhydrid bei tiefer Temperatur führte zu einem Produktgemisch aus nicht

umgesetzten Ester **38**, Aldehyd **40** und Alkohol **39**. Aufgrund dieses unbefriedigenden Ergebnisses wurde eine zweistufige Variante vorgezogen.

Zuerst wurde **38** durch Reaktion mit Lithiumaluminiumhydrid in hoher Ausbeute zum Alkohol **39** reduziert und dieser in einer Swern-Oxidation^[73,74] selektiv in 78%iger Ausbeute zum Aldehyd **40** oxidiert. Das Tosylhydrazon **41** wurde durch Reaktion mit Tosylhydrazin in Methanol in Form von farblosen Kristallen erhalten^[75].



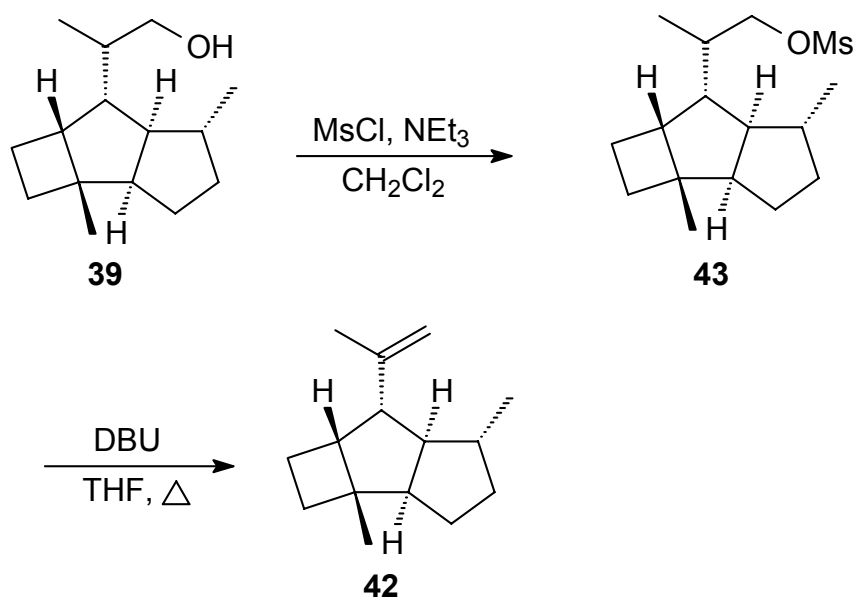
Die Umsetzung von **41** mit Methyllithium in Diethylether bei Raumtemperatur führte nur in geringem Anteil zum gewünschten Sesquiterpen **42**. Die GC-MS-Analyse zeigte ein aus mehreren Komponenten bestehendes Produktgemisch, welches nicht näher identifiziert werden konnte.

Dieses Ergebnis war überraschend, da laut Literatur die Shapiro Reaktion mit Alkylolithium Reagentien zu nicht umgelagerten, niedriger substituierten Alkenen führt^[71].

4.2.5 Eliminierungsreaktionen

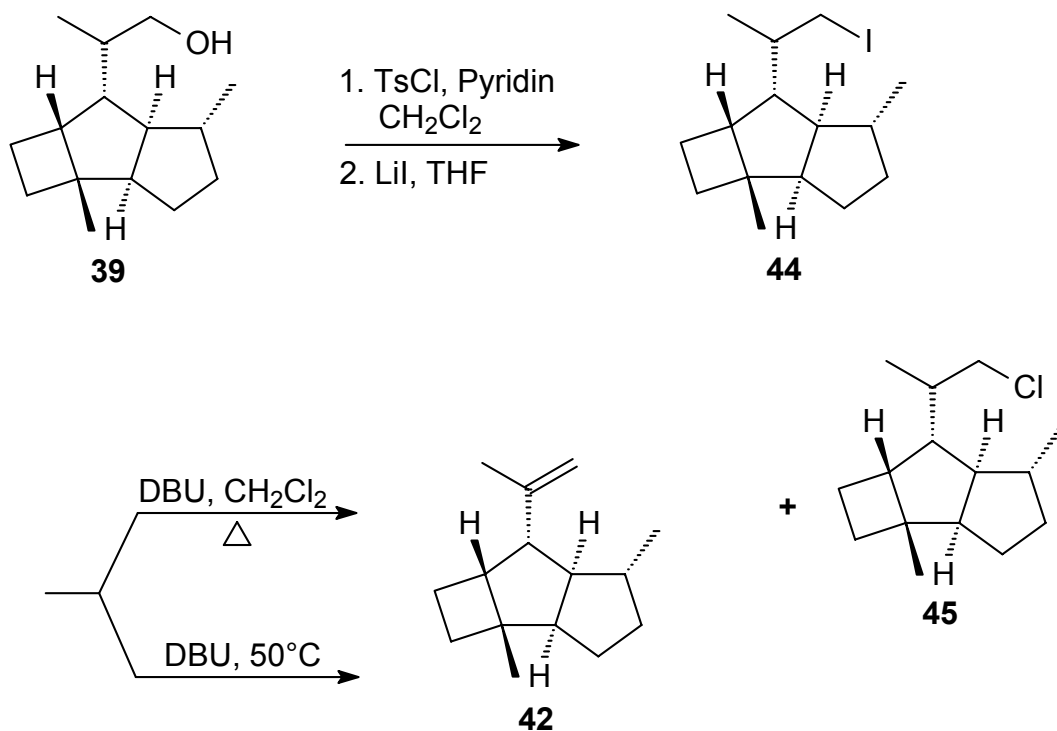
Eine weitere präparativ einfache und wichtige Methode zur Darstellung von Alkenen ist die β -Eliminierung von Alkylsulfonaten oder Alkylhalogeniden.

Der Alkohol **39** wurde zuerst mit Methansulfonsäurechlorid und Triethylamin quantitativ ins Mesylat **43** überführt^[76] und anschließend erfolgte die Eliminierung mit DBU in Tetrahydrofuran unter Erwärmen^[77]. Die Reaktion verlief sehr langsam und die 31%ige Ausbeute an **42** war nicht zufriedenstellend.



Deswegen wurde in einer zweiten Variante nach einer besseren Abgangsgruppe gesucht und diese mit Iodid gefunden.

In einer zweistufigen Reaktionssequenz wurde der Alkohol **39** über das Tosylat in das Iodid **44** überführt, da das Mesylat schlechte Ausbeuten ergab.



Wird das Iodid **44** mit DBU in Dichlormethan zur Reaktion gebracht^[78], führte die Reaktion zur Zielverbindung **42**, die von der Chlorverbindung **45** begleitet wird. Das Lösungsmittel war die einzige chlorhaltige Komponente und musste somit bei dem I→Cl-Austausch eine Rolle spielen.

In einer weiteren Eliminierung mit DBU ohne den Einsatz von Lösungsmittel wurde das Sesquiterpen **42** in 70%iger Ausbeute erhalten.

Die relative Konfiguration von **42** wurde mittels H-H-COSY und C-H-COSY Spektren bestimmt (Tabelle 1) und die Stereochemie der Isopropenyl-Seitenkette durch NOESY-Daten (Abb. 5) bestätigt.

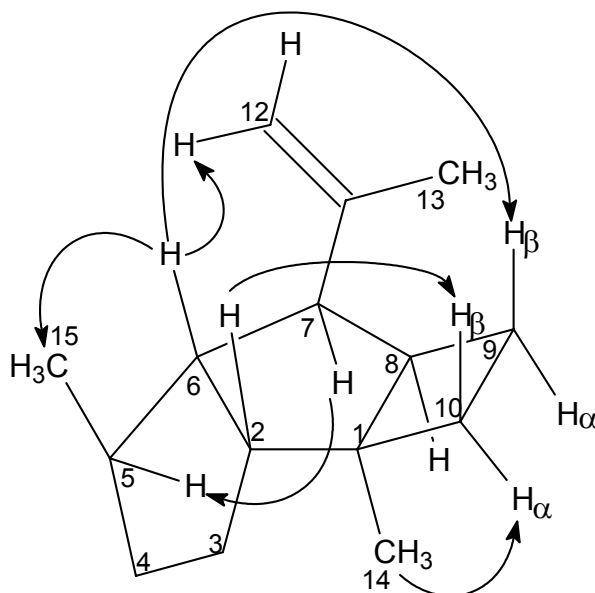


Abb. 5: Schlüssel-NOE's zur Bestimmung der Seitenkette in **42**

Tabelle 1: Ergebnisse der zweidimensionalen NMR-Experimente am Sesquiterpen **42**

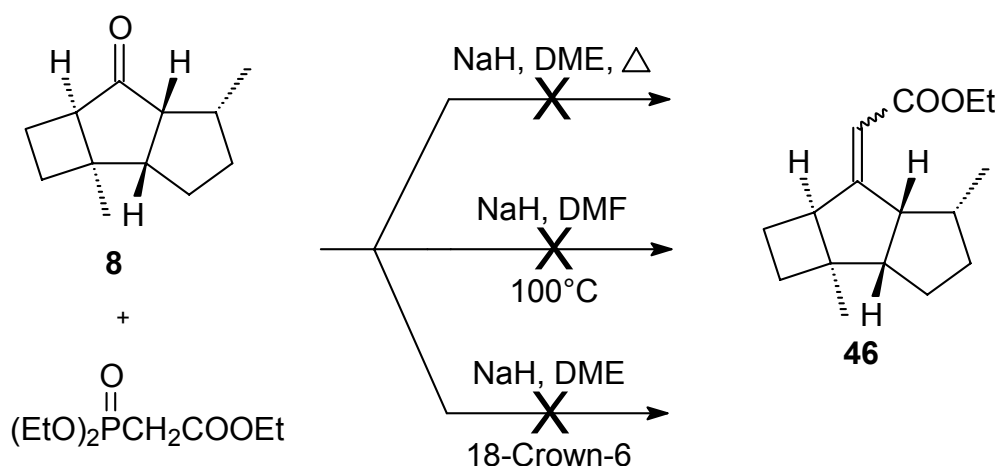
| Protonen in Position | δ [ppm] | H-H-COSY | C-H-COSY | NOE |
|----------------------|---|--|----------|---|
| 2 | 2.05-2.09 | 3-H ₂ , 6-H | 2 | 10-H _{β} |
| 3 | 1.23-1.33 1.53-1.60 | 2-H, 3-H, 4-H ₂ | 3 | |
| 4 | 1.09-1.18 1.98-2.06 | 3-H ₂ , 4-H, 5-H | 4 | |
| 5 | 1.83-1.90 | 4-H ₂ , 6-H, 15-CH ₃ | 5 | 7-H |
| 6 | 2.38-2.42 | 2-H, 5-H, 7-H | 6 | 9-H _{β} , 12-CH ₂ , 15-CH ₃ |
| 7 | 2.30-2.34 | 6-H, 8-H | 7 | 5-H, |
| 8 | 2.40-2.46 | 7-H, 9-H ₂ | 8 | 14-CH ₃ |
| 9 | 1.39-1.48 (H _{α}) 1.69-1.81 (H _{β}) | 8-H, 9-H, 10-H ₂ | 9 | |
| 10 | 1.62-1.67 (H _{β}) 1.69-1.81 (H _{α}) | 9-H ₂ , 10-H | 10 | |
| 12 | 4.74, 4.83 | 7-H, 12-H, 13-CH ₃ | 12 | 6-H |
| 13 | 1.59 | 12-H ₂ | 13 | 9-H _{β} |
| 14 | 1.14 | | 14 | 9-H _{α} , 10-H _{α} |
| 15 | 1.06 | 5-H | 15 | 6-H |

Somit war die Synthese des Diastereomeren **42** von (+)-Kelsoen (**2**), ausgehend von *trans*-Pulegonsäure **16**, erfolgreich abgeschlossen.

Zur Darstellung von (-)-Kelsoen *ent*-**2** sollte dieser Syntheseweg nun auf das tricyclische Keton **8** übertragen werden.

4.2.6 Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Die Anwendung der Reaktionsbedingungen der Horner-Emmons-Reaktion aus 4.2.2 auf das Keton **8** gelangen nicht. Die Änderung des Lösungsmittels und eine Erhöhung der Reaktionstemperatur führten ebenfalls zu keiner Umsetzung. Der Einsatz von Kronenether^[79] zur Komplexierung des Kations und der daraus resultierenden Reaktivitätssteigerung des Anions blieb ebenfalls erfolglos.



Wegen des Scheiterns aller an Keton **30** erfolgreich verlaufenden C-C-Verknüpfungsreaktionen wurden durch quantenmechanische Berechnungen ein Strukturenvergleich der beiden Ketone **30** (Abb. 6) und **8** (Abb. 7) vorgenommen. Aufgrund der Größe der zu untersuchenden Systeme konnten die Berechnungen nur auf semiempirischem Niveau durchgeführt werden. Die Geometrien in Abb. 6 und Abb. 7 wurden mit dem $\text{PM3}^{[80]}$ Hamiltonian optimiert.

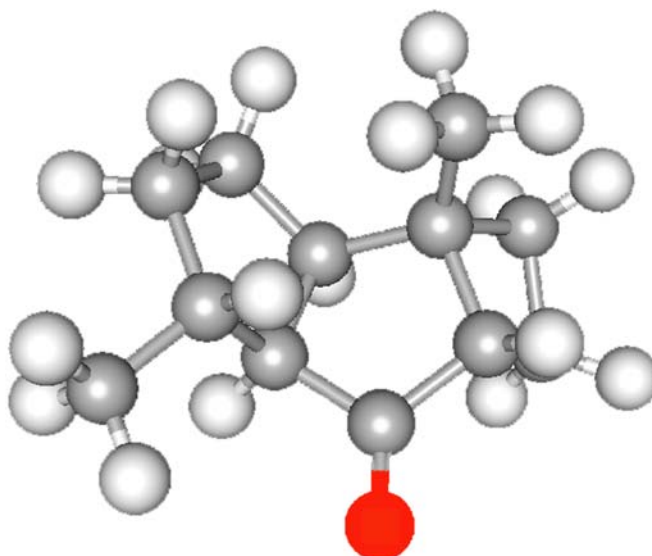


Abb. 6: Semiempirisch ermittelte Molekülgeometrieoptimierung des Ketons **30**

In Keton **30** befindet sich die Methylgruppe an C-5 in *trans*-Position zur verknüpften Fünfringebeine und dies ermöglicht den nucleophilen Angriff von der *si*-Seite.

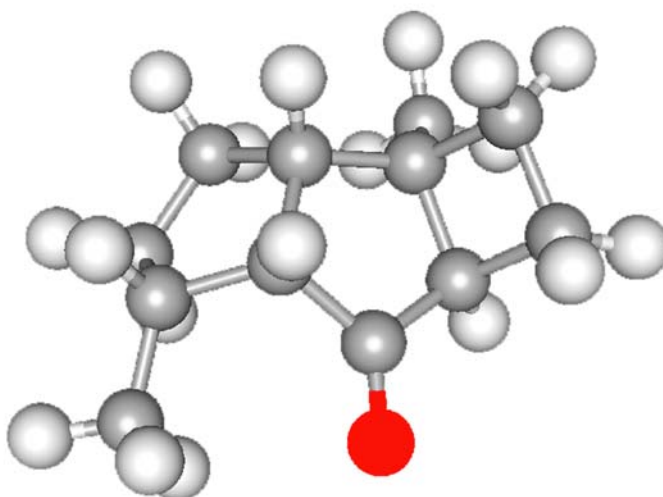


Abb. 7: Semiempirisch ermittelte Molekülgeometrieoptimierung des Ketons **8**

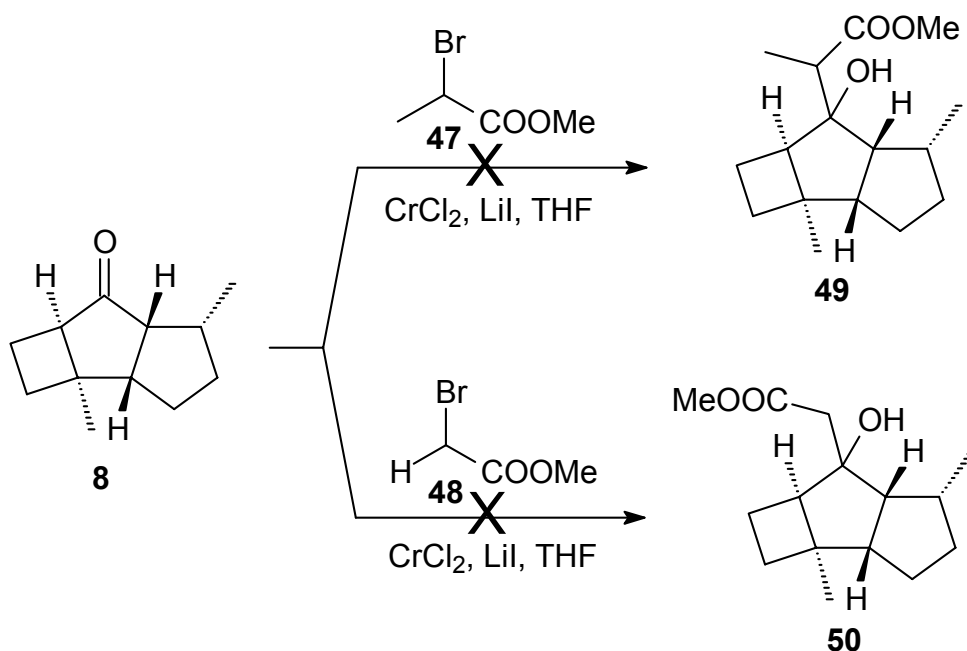
Im Gegensatz dazu ist der Zugang zur Carbonylfunktion in **8** durch die beiden Methyl-Substituenten von der einen Seite und der *endo*-Wasserstoffe des

Cyclobutanringes von der anderen Seite stark behindert. Eine Reaktion am Carbonylkohlenstoff sollte nur mit kleinen Nucleophilen möglich sein.

4.2.7 Weitere Versuche zur Addition von Nucleophilen an die Carbonylgruppe

In einem weiteren Versuch zur Einführung der Seitenkette sollte eine neue Chrom(II)-vermittelte Variante der Reformatsky-Reaktion dienen^[81]. Die Vorteile gegenüber der klassischen Methode liegen in einer hohen Reproduzierbarkeit, der einfachen präparativen Handhabung im mikropräparativen Maßstab und einer hohen Regioselektivität^[82].

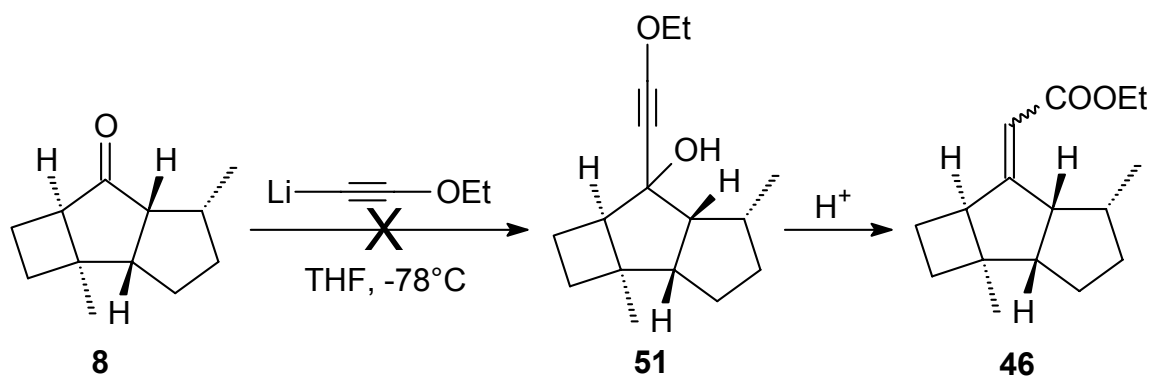
Die Umsetzung von **8** mit den α -Brom-Verbindung **47** bzw. **48** in Gegenwart von CrCl_2 und LiI zu den entsprechenden β -Hydroxyester **49** bzw. **50** gelang nicht. Auch der Einsatz von DMF als Lösungsmittel oder das Erwärmen auf 60°C zeigten keine positive Reaktionen. Somit war eine weitere Methode an der hohen sterischen Abschirmung der Carbonylgruppe gescheitert.



Die Suche nach "schlanken" Reagenzien führte zu Nucleophilen, die auf einer Acetylen-Einheit basieren und hier im speziellen zum Ethoxyacetylen.

Die Behandlung des Ketons **8** mit dem Lithiumsalz von Ethoxyacetylen sollte zum Propargylalkohol **51** führen^[83]. Die anschließende säurekatalytische Meyer-Schuster-Umlagerung^[84] zum α,β -ungesättigten Ester **46** würde den erwünschten Vorläufer für die weitere Synthesesequenz erzeugen.

Leider signalisierte auch hier bereits der erste Schritt, dass dieser Syntheseweg nicht realisiert werden kann. Neben dem bereits bekannten sterischen Grund könnte zusätzlich die Verwendung der kommerziell erhältlichen instabilen Ethoxyacetylen-Lösung ein Faktor für das Scheitern der Reaktion sein.



4.3 Synthese von *ent*-2 über das ungesättigte Keton 10

Der ursprüngliche Ansatz die Synthese von *ent*-2 über das Keton **8** zu erreichen, musste nach den beschriebenen Fehlversuchen verworfen werden. Nachdem eine Reihe der gängigen Methoden zur C-C-Kupplung aufgrund der hohen Abschirmung der Carbonylfunktion gescheitert waren, lag es nahe, die sterische Barriere zu verringern.

Fast zur selben Zeit wurde die erste racemische Synthese von *ent*-2 durch Mehta und Srinivas veröffentlicht^[18]. Auch sie wählten zuerst das Keton **8** als Vorläufer und blieben bei der Umsetzung mit verschiedenen Nucleophilen erfolglos. Eine kleine Modifikation durch die Entfernung der C₉-C₁₀ *endo*-Wasserstoffe im Cyclobutanring ermöglichte deren Darstellung des *rac*-Kelsoens *rac*-2.

Die quantenmechanischen Berechnungen der gesättigten Verbindung **8** (Abb. 7, Kapitel 4.2.6) und des ungesättigten Ketons **10** (Abb. 8) zeigen den unterschiedlichen sterischen Einfluss der Vierringe. Die starke Abschirmung der Carbonylfunktion in **8** von der *si*-Seite durch die C₉-C₁₀ *endo*-Wasserstoffe ist in Abb. 7 deutlich erkennbar. Durch die Einführung des Cyclobutenrings in **10** wurde diese sterische Barriere reduziert und ein nucleophiler Angriff von der sterisch weniger gehinderten *si*-Seite sollte somit möglich sein.

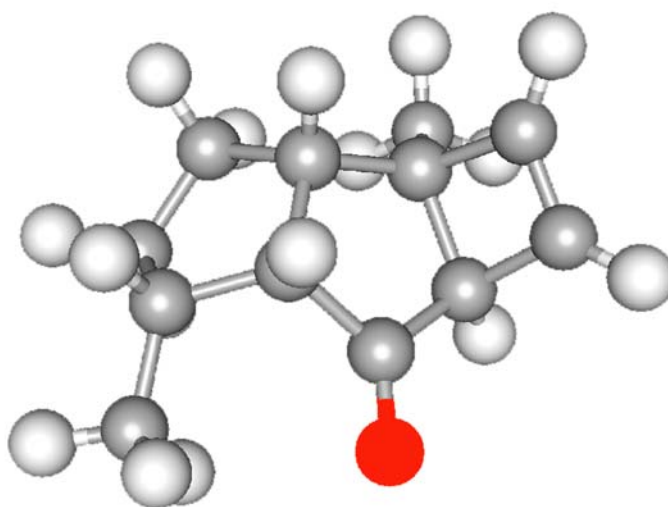
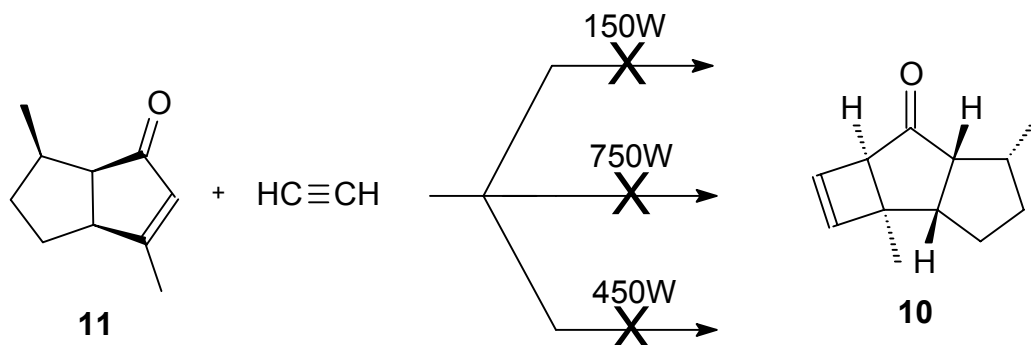


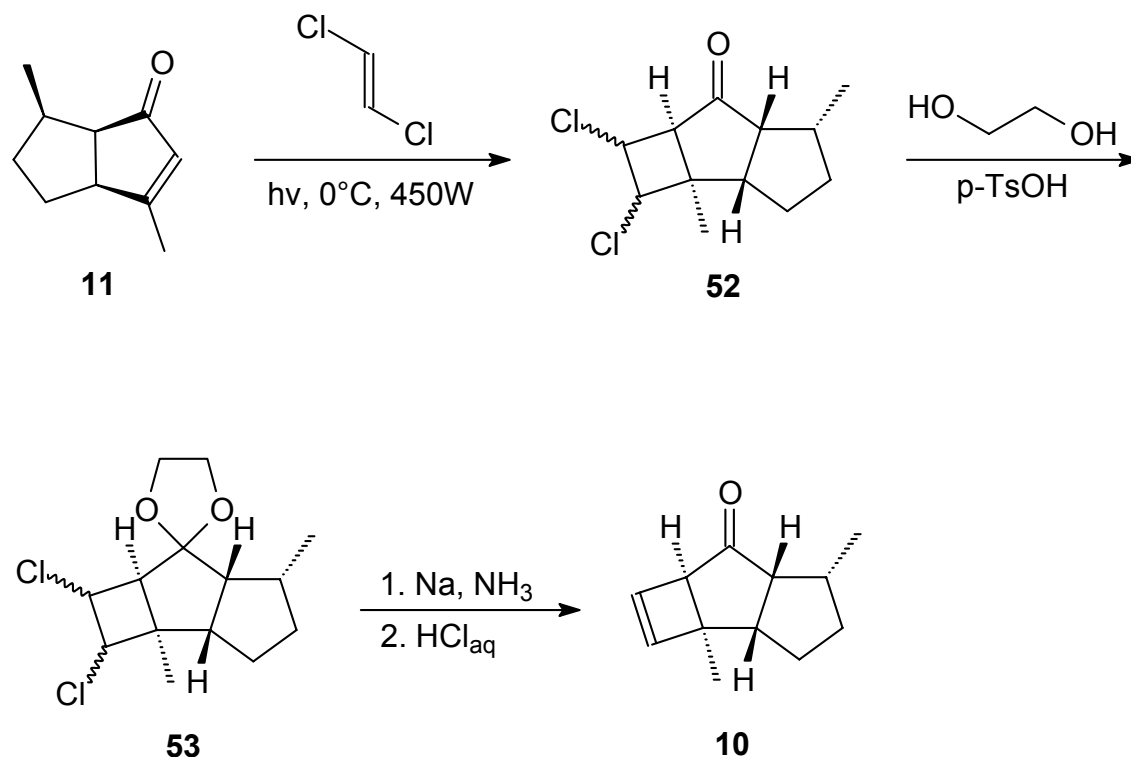
Abb. 8: Semiempirisch ermittelte Molekülgeometrieoptimierung des Ketons **10**

Diese einfache strukturelle Änderung konnte ohne großen Aufwand in die bestehende Synthesestrategie integriert werden, da mit Enon **11** weiterhin der geeignete Vorläufer vorhanden war.

Der direkte Aufbau des Cyclobutenrings durch die photochemische Cycloaddition von Acetylen an das Enon **11** gelang nicht. Die Bestrahlung mit 150 W zeigte keine Umsetzung und das Edukt wurde isoliert. Dagegen führten die Reaktionen mit 750 W als auch mit 450 W^[85] zu Zersetzungsprodukten. Durch Reaktionskontrollen konnte gezeigt werden, dass bereits nach kurzer Zeit **11** verschwindet, ohne dass **10** gebildet wird.



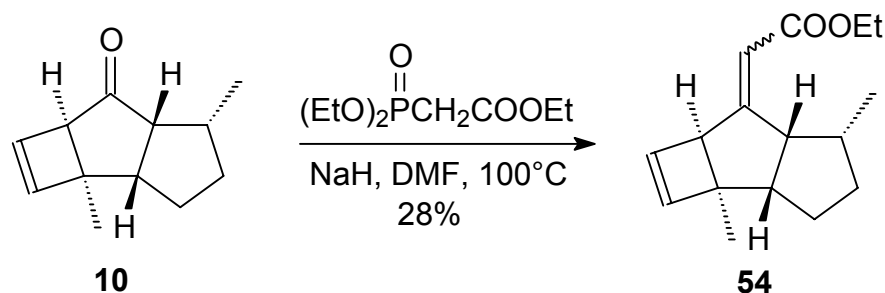
Die Darstellung des ungesättigten Ketons **10** erfolgte daraufhin in einer vierstufigen Synthesesequenz^[86]. Im ersten Schritt führte die Umsetzung von **11** mit *trans*-1,2-Dichlorethylen zu dem [2+2]-Additionsprodukt **52** als ein Gemisch aus *cis*- und *trans*-1,2 Dichloro-Isomeren. Die Photocycloaddition erfolgte ausschließlich von der weniger gehinderten Seite und führte zur erforderlichen *cis,anti,cis*-Ringanordnung im tricyclischen System. Da die direkte reduktive Dehalogenierung in Gegenwart der Ketofunktion nicht problemlos verläuft, wurde diese zuerst als Dioxolan **53** geschützt. Die anschließende Behandlung mit Natrium in flüssigem Ammoniak generierte den Cyclobutenring und nach saurer Abspaltung der Schutzgruppe wurde das ungesättigte Keton **10** in 55%iger Ausbeute über alle vier Stufen erhalten. Mehta et. al^[18] erzielten in einer ähnlichen Reaktionssequenz für den Aufbau des Cyclobutenrings in **10** ein vergleichbares Ergebnis.



4.3.1 Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion

Mit der Darstellung des ungesättigten Ketons **10** konnten nun erneut Versuche gestartet werden, ein geeignetes Nucleophil für den Aufbau der Seitenkette zu finden.

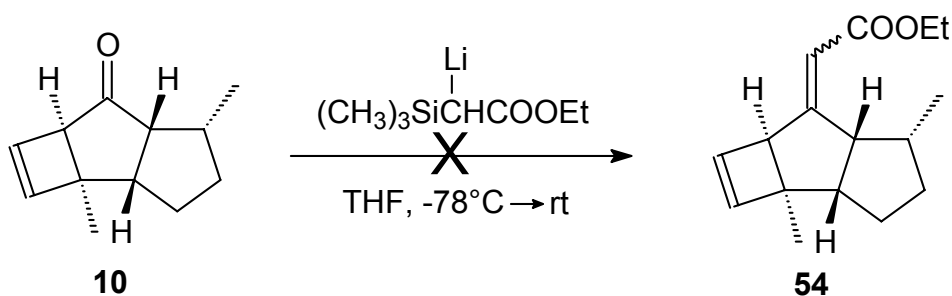
Im ersten Versuch wurde auf die bereits bekannte Horner-Emmons-Reaktion zurückgegriffen. Das beste Ergebnis wurde bei der Umsetzung von **10** mit Triethylphosphonoacetat und Natriumhydrid in DMF erzielt. Nach über 12 stündigen Erwärmen auf 100°C wurde ein Edukt / Produkt Verhältnis von 2:1 erzielt. Die GC-MS-Kontrolle einer Mikroaufarbeitung zeigte, dass kein Reagenz mehr vorhanden war, sondern eine α -Ethylierung des Phosphonoacetats als Nebenreaktion stattgefunden hatte. Auch die Erhöhung der Reagenz Äquivalente änderte nichts an dieser Beobachtung, da die Nebenreaktion schneller verlief als die sehr langsame Reaktion des Ketons **10**. Die Erniedrigung der Temperatur führte einerseits zu einer Herabsetzung der Alkylierungsgeschwindigkeit, andererseits fand auch keine Umsetzung zum α,β -ungesättigten Ester **54** statt.



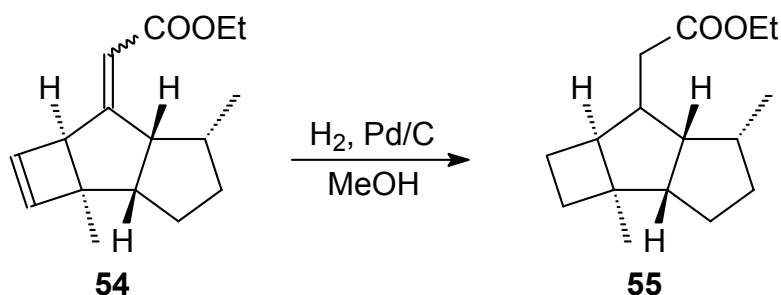
Dieses unbefriedigende Ergebnis der Horner-Emmons-Reaktionen veranlasste die weitere Suche nach reaktiven Nucleophilen.

Eine Alternative zu Wittig-Reaktionen stellt die Peterson-Olefinierung dar^[87]. Diese Methode zur Darstellung von Alkenen zeichnet sich gegenüber der Horner-Emmons-Reaktion vor allem bei sterisch gehinderten oder leicht enolisierbaren Ketonen aus.

Die Erwartung, die Ausbeute der Horner-Emmons-Reaktion durch die Reaktion von **10** mit Ethyl-Lithiumtrimethylsilylacetat in THF zu verbessern, wurde nicht erfüllt^[88]. Die bei Raumtemperatur durchgeführte Peterson-Olefinierung führte nicht zu dem gewünschten Produkt **54**.



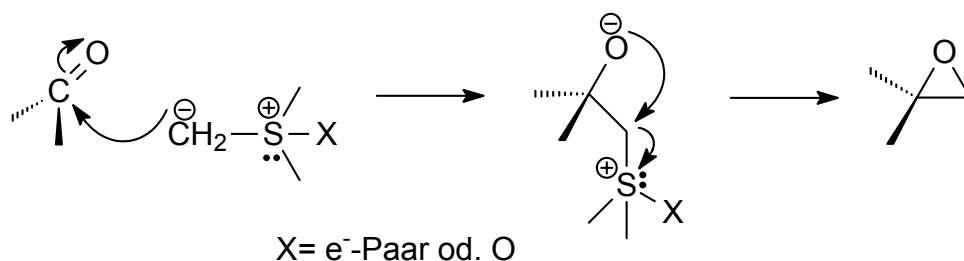
Die Strategie, die Seitenkette über eine Olefinierungsreaktion einzuführen, konnte nach Hydrierung des α,β -ungesättigten Esters **54** verworfen werden. Die an Verbindung **36** stereoselektiv verlaufende Palladium-katalysierte Hydrierung führte mit dem Cyclobutenderivat **54** zu einem Isomerengemisch in **55**, welches sich säulenchromatographisch nicht trennen ließ.



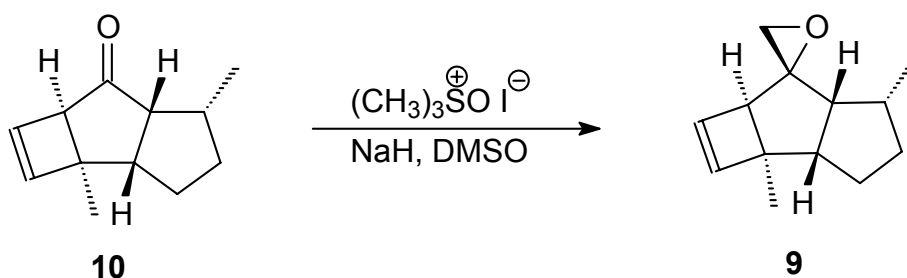
4.3.2 Epoxidierung mit Schwefel-Yliden

Nachdem die durchgeführten Phosphor- und Silicium-Ylid Methoden gescheitert waren, sollte nun das Verhalten von Schwefel-Yliden gegenüber dem Keton **10** getestet werden.

Eine der bekanntesten Anwendungsmöglichkeiten von Schwefel-Yliden ist die Synthese von Epoxiden durch Kondensation mit Aldehyden oder Ketonen^[89]. Die Wichtigkeit von Epoxiden und ihre Umwandlung zu anderen strukturellen Einheiten verleihen dieser Reaktion ihre spezielle Bedeutung. Bei alternativen Reaktionen, wie z. B. der Kondensation von Diazo-Verbindungen oder stabilisierten α -Halogeno-Anionen, sind Nebenreaktionen häufig vorherrschend. Dimethylsulfoxoniummethyloid und Dimethylsulfoniummethyloid sind zwei gängige Reagenzien für die selektive Methylen-Übertragung bei der Bildung von Epoxiden^[90]. Normalerweise werden die gewünschten Epoxide in hoher Ausbeute und Reinheit erhalten. Die Verwendung von Trimethylsulfoxoniumiodid anstatt Trimethylsulfoniumiodid schließt die Beseitigung des entstehenden schädlichen Dimethylsulfids aus, das stattdessen gebildete DMSO kann durch die übliche organisch/wässrige Aufarbeitung entfernt werden. Die größere Stabilität und Verfügbarkeit von Dimethylsulfoxoniummethyloid tragen des weiteren zu dessen bevorzugtem Einsatz bei. Die Bildung der Epoxide verläuft über eine nucleophile Addition des Ylids an die Carbonylgruppe und nachfolgender 1,3-Eliminierung der Schwefelkomponente.



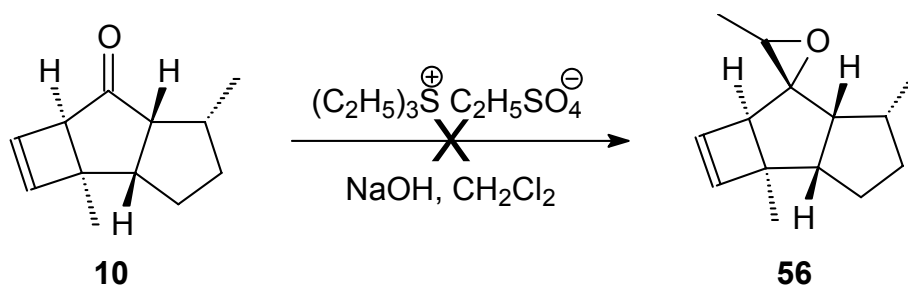
Die Umsetzung von **10** mit Trimethylsulfoxoniumiodid und Natriumhydrid in DMSO erfolgte stereoselektiv in 78%iger Ausbeute zum ungesättigten Epoxid **9**. Die sterische Reduzierung auf der Seite des Vierringes ermöglicht den nucleophilen Angriff des S-Ylids von der *si*-Seite des Ringsystems. Der Zugang zur Carbonylfunktion von der *re*-Seite ist durch die Methylsubstituenten abgeschirmt.



Nachdem die Methylen-Übertragung erfolgreich war, sollte nun durch den Einsatz eines Sulfonium-Alkylid-Reagenzes eine zusätzliche Methylgruppe eingeführt werden. Hierzu wurde ein Gemisch aus Diethylsulfid und Diethylsulfat in Acetonitril 2.5 h erhitzt. Das als viskoses Öl erhaltene Salz Triethylsulfonium Ethylsulfat wurde direkt zur Epoxidierung eingesetzt.

In einem Vorversuch wurde die Reaktivität und die Bedingungen nach einer literaturbekannten Studie an Benzaldehyd getestet^[91]. Die unter Phasentransfer-Bedingungen bei Raumtemperatur ablaufende Reaktion verlief quantitativ.

Die erwartete Umsetzung des Ketons **10** zum methylsubstituierten Oxiran **56** gelang nicht. Sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 50°C wurde kein Umsatz erzielt.



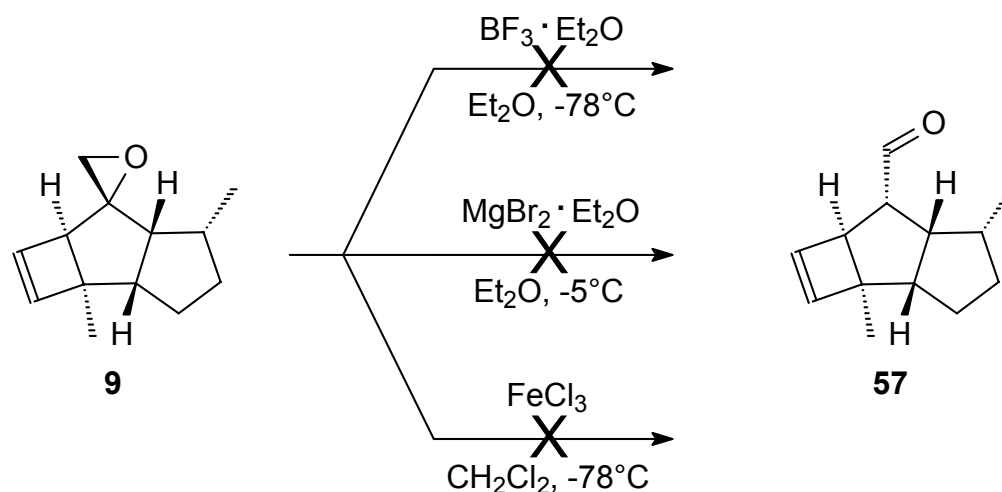
Eine Addition an die Carbonylfunktion ist bei **10** nur mit kleinen Nucleophilen möglich und der Aufbau der Isopropenyl-Seitenkette musste schrittweise vollzogen werden.

4.3.3 Epoxid / Aldehyd Umwandlung

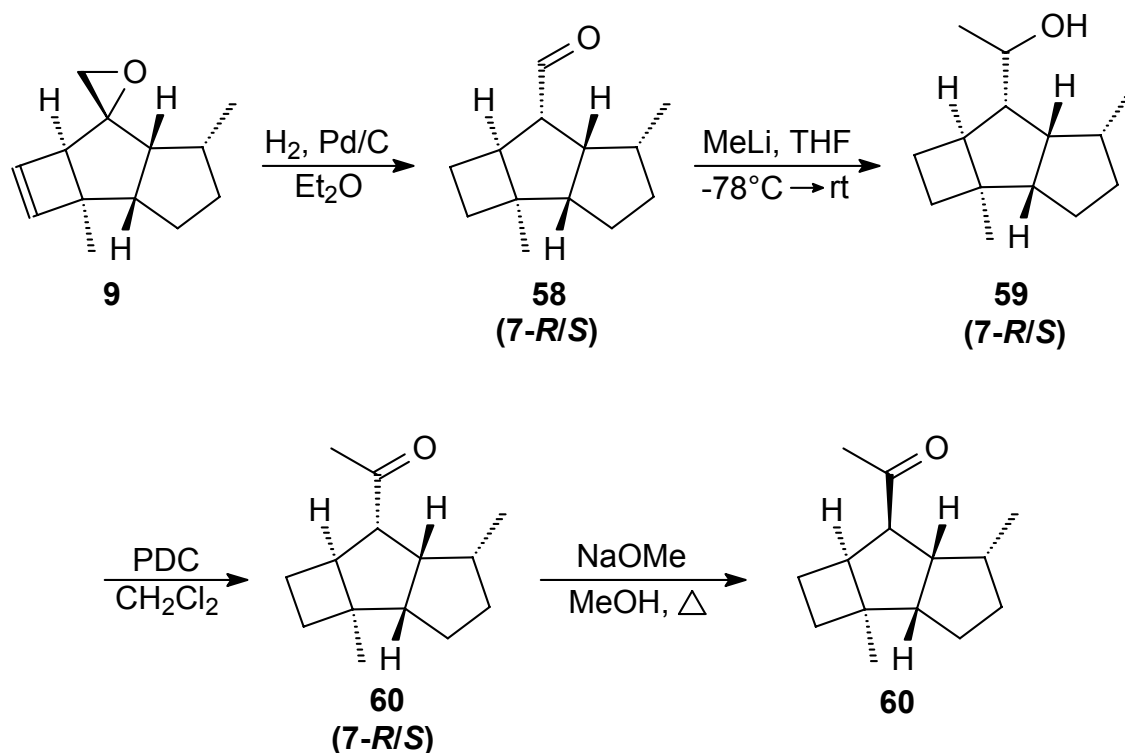
Epoxide können durch Lewis-Säuren zu Carbonylverbindungen isomerisiert werden^[92]. Als Reagens wird häufig Bortrifluorid verwendet. Mechanistische Studien zeigen, dass Carbenium-Ionen als Zwischenstufen beteiligt sind und saubere Reaktionen nur dann zu erwarten sind, wenn strukturelle oder konformative Umstände eine selektive Umlagerung unterstützen.

Diese strukturellen Voraussetzungen sollten in dem rigiden Ringsystem in Epoxid **9** vorhanden sein und eine Hydridübertragung bevorzugt von der weniger gehinderten *si*-Seite stattfinden lassen. Dies würde eine spätere Equilibrierung der Seitenkette an C-7 anschließen.

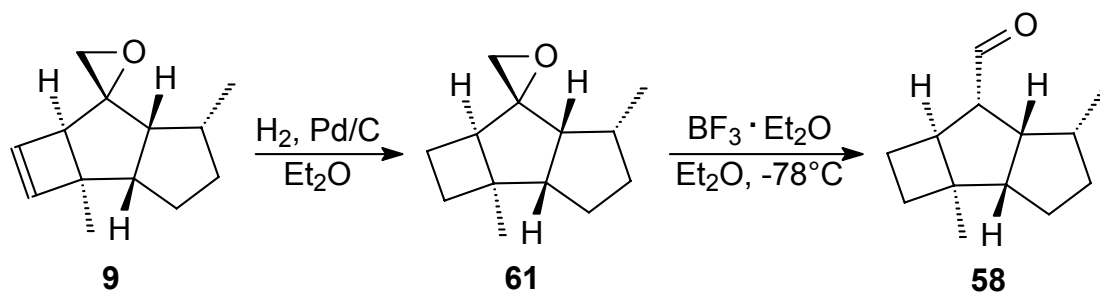
Die Umsetzung von **9** mit verschiedenen Lewis-Säuren bei unterschiedlichen Temperaturen verlief nicht einheitlich^[93,94,95]. Die GC-MS-Analysen zeigten unterschiedliche Produktgemische meist schwerer flüchtiger Verbindungen. Ein zusätzliches reaktives Zentrum für Lewis-Säuren ist die Doppelbindung in **9**; dies könnte zu unerwünschten Umlagerungen im tricyclischen Ringsystem oder zur Polymerisation führen.



Eine alternative Methode zur Umlagerung der Epoxidfunktion erfolgte unter den Bedingungen der Hydrierung der Doppelbindung. Die in einer Wasserstoffatmosphäre ablaufende Palladium-katalysierte Reaktion generierte in einem Schritt den gesättigten Aldehyd **58**. Dieser Aldehyd wurde wie erwartet nicht mit der gewünschten Stereochemie gebildet, sondern ein 4:1 Gemisch zu Gunsten des kinetisch kontrollierten Diastereomeren (*7R*). Die Hydridübertragung findet aufgrund der Abschirmung der Methylsubstituenten vorwiegend von der *si*-Seite statt. Eine Trennung der beiden diastereomeren Aldehyde ist nicht notwendig, da zu einem späteren Zeitpunkt der Synthese eine Epimerisierung erfolgt. Die Addition von Methyllithium und die nachfolgende Oxidation mit Pyridiniumdichromat führte in hoher Ausbeute zum Keton **60** als Diastereomeren-Gemisch. In der anschließenden Behandlung mit Natriummethanolat erfolgte quantitativ die Equilibrierung des (*7R*)-Isomeren zum thermodynamisch stabileren (*7S*)-Methylketon **60**.



Durch GC-Kontrolle konnte die Hydrierung von **9** auch selektiv zum gesättigten Epoxid **61** geführt werden, da die Reduktion der Doppelbindung schneller verläuft als die Umlagerung. Die anschließende Lewisäure-katalysierte Umwandlung zum Aldehyd **58** gelang dann ohne Probleme. Dies bestätigte die bereits erwähnte Störung der Doppelbindung im Epoxid **9** bei dessen Umsetzung mit einer Lewis-Säure.



Ein Vorteil der direkten Variante ist die einfache Aufarbeitung ohne Substanzverlust durch Filtrieren über Kieselgel. Dies ist gerade bei Ansätzen im mikromolaren Bereich von Bedeutung.

Auf der Stufe des equilibrierten Methylketons **60** erfolgte mit Hilfe von H-H-COSY, C-H-COSY und NOESY-Messungen die Aufklärung der relativen Konfiguration und die wichtige Bestimmung der Stereochemie der Seitenkette (Tabelle 2). Die in Abbildung 9 gezeigten Schlüssel-NOE-Effekte bestätigten die (7*S*)-Konfiguration des Acetylrests.

Dieses Ergebnis bestätigt die in Epoxid **9** formulierte (7*R*)-Konfiguration durch die Methylenübertragung von der sterisch weniger gehinderten Molekülseite (siehe Kapitel 4.3.2). Ebenso erklärt dies die unter 4.3.3 beschriebene Hydridübertragung, welche den Aldehyd **58** mit der falschen Geometrie generiert.

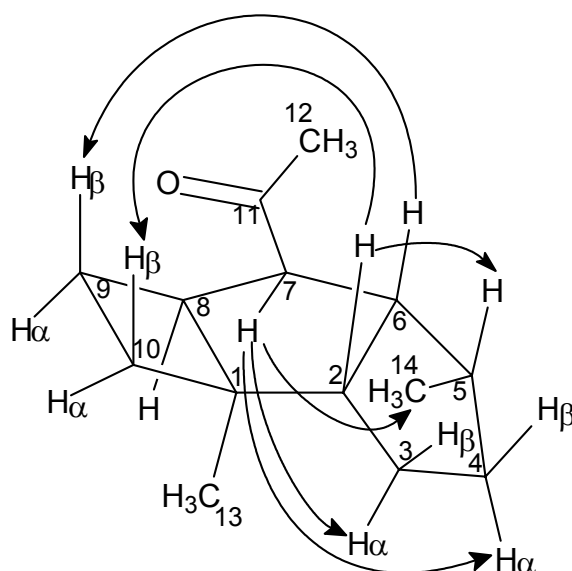


Abb. 9: Schlüssel-NOE's zur Bestimmung der Seitenkette in **60**

Tabelle 2: Ergebnisse der zweidimensionalen NMR-Experimente am Methylketon **60**

| Protonen in Position | δ [ppm] | H-H-COSY | C-H-COSY | NOE |
|----------------------|---|---------------------------------------|----------|--|
| 2 | 1.61-1.68 | 3-H ₂ , 6-H | 2 | 5-H, 10-H _{β} |
| 3 | 0.81-0.96 (H _{α}) 1.09-1.17 (H _{β}) | 2-H, 4-H ₂ | 3 | |
| 4 | 0.81-0.96 (H _{α}) 1.37-1.42 (H _{β}) | 3-H ₂ , 5-H | 4 | |
| 5 | 1.86-1.95 | 4-H ₂ , 15-CH ₃ | 5 | 2-H, 3-H _{β} |
| 6 | 3.14 | 2-H, 5-H, 7-H | 6 | 9-H _{β} |
| 7 | 2.30 | 6-H, 8-H | 7 | 3-H _{α} , 4-H _{α} , 14-CH ₃ |
| 8 | 1.98-2.03 | 7-H, 9-H ₂ | 8 | |
| 9 | 1.23-1.31 (H _{α}) 1.43-1.52 (H _{β}) | 8-H, 10-H ₂ | 9 | |
| 10 | 1.28-1.38 (H _{α}) 1.41-1.49 (H _{β}) | 9-H ₂ | 10 | |
| 12 | 1.46 | | 12 | |
| 13 | 0.79 | | 13 | 3-H _{α} |
| 14 | 0.64 | 5-H | 14 | |

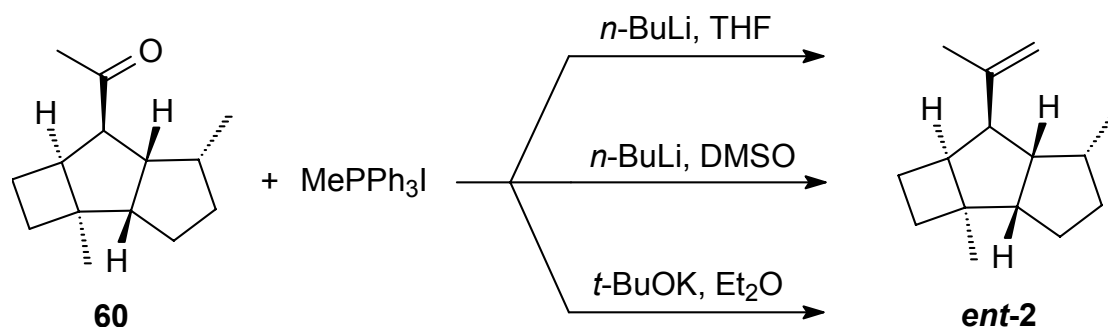
4.3.4 Wittig-Reaktion

Alkylidenierungen der Carbonylfunktion von Ketonen oder Aldehyden gehören zu den häufigsten Reaktionen der organischen Synthese.

Das einfachste Wittig Reagenz, Methylentriphenylphosphoran, besitzt eine große Einsatzbreite zur Bildung von terminalen Olefinen. Obwohl eine Reihe anderer Anwendungen zur Methylenierung entwickelt wurden, stellen Wittig-Reaktionen und deren Modifikationen immer noch die am häufigsten verwendeten Methoden dar. Die Wittig-Reaktion hat ihre Grenzen. Beispielsweise besteht eine

eingeschränkte Anwendung bei sterisch gehinderten Substraten und ihr basischer Charakter beschränkt den Einsatz bei leicht enolisierbaren oder basenlabilen Gruppen.

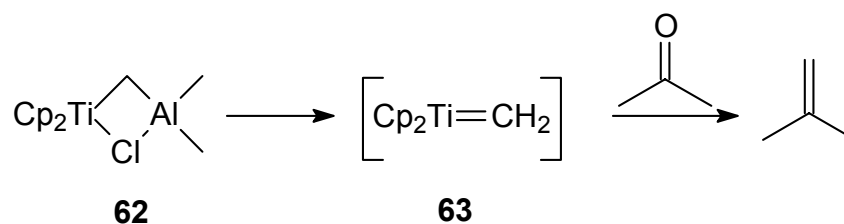
Die Anwendung der Wittig-Reaktion auf das Methylketon **60** sollte sich ebenfalls als problematisch erweisen. Der Einsatz unterschiedlicher Reaktionsbedingungen (Base, Lösungsmittel, Temperatur) führte jeweils zu unbefriedigenden Ergebnissen. Die "beste" Ausbeute wurde mit *n*-Butyllithium in DMSO erzielt und lag bei 30%. Verantwortlich für diese schlechten Resultate könnten die bereits erwähnten basischen Bedingungen sein, die zur Enolisierung in **60** führen. Die in der Literatur beschriebene 80%ige Ausbeute der Variante mit der Base Kalium-*tert.*-butanolat in Diethylether konnte nicht reproduziert werden^[18].



Um eine Verbesserung der Ausbeute auf der letzten Stufe der Synthese von **ent-2** zu erzielen, sollte eine nicht-basische Methode eingesetzt werden. Hierzu stehen unterschiedliche Organometall-Verbindungen der Übergangsmetalle Titan oder Zirkonium zur Verfügung.

4.3.5 Tebbe-Reaktion

Der nucleophile Carben-Komplex **62**, allgemein als Tebbe-Reagenz bekannt, ist eine Quelle der reaktiven Titan-Methylen Spezies **63**. Die Methylen Zwischenstufe ist anwendbar für die Methylenierung von Carbonylverbindungen in einem Prozess ähnlich der Wittig-Alkenylierung; die treibende Kraft ist die hohe Oxophilie des Titans.

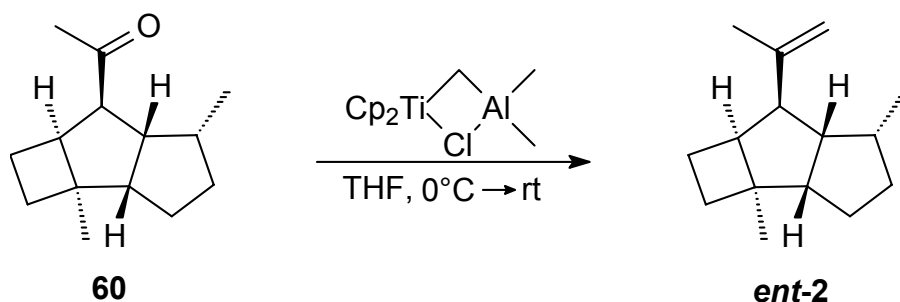


Die Reaktivität ist größer als die der vergleichbaren Phosphorane; auch Ester und Amide werden in Vinylether und Enamine überführt^[96,97]. Tabelle 3 zeigt einige repräsentative Umwandlungen und Ausbeutevergleiche mit dem Wittig-Reagenz aus der Literatur. Die Daten zeigen in allen untersuchten Fällen, dass das Tebbe-Reagenz **62** höhere Ausbeuten liefert als Methylentriphenylphosphoran. Da das Tebbe-Reagenz nur wenig basisch ist, eignet es sich besonders zur Methylenierung von sterisch gehinderten, enolisierbaren Ketonen, die mit Wittig-Reagenzien sehr schlechte Ausbeuten liefern (Eintrag 1, 2, 3)^[98]. Das Reagenz toleriert viele funktionelle Gruppen z.B. Acetale (Eintrag 5)^[99], Cyano- und Silyloxy-Gruppen^[100,101] oder Halogenide^[102]. Doppelbindungen behalten normalerweise ihre Konfiguration (Eintrag 6)^[96] und Position bei. Methylenierungen von Carbonylverbindungen mit basenlabilen Chiralitätszentren (Eintrag 4)^[103] verlaufen ohne Epimerisierung.

Tabelle 3: Methylenierung von Carbonylverbindungen mit $\text{Cp}_2\text{TiCH}_2\cdot\text{AlMe}_2\text{Cl}$

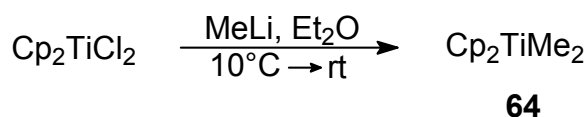
| Eintrag | Substrat (X=O) und Produkt (X=CH ₂) | Ausbeute (%) | |
|---------|---|---------------------|--------------------|
| | | Tebbe | Wittig |
| 1 | | 77 | 4 ^[98] |
| 2 | | 97 | 46 ^[98] |
| 3 | | 84 ^[98] | - |
| 4 | | 94 ^[103] | - |
| 5 | | 87 ^[99] | - |
| 6 | | 79 ^[96] | - |

Für die Methylenierung des Ketons **60** wurde eine kommerziell erhältliche Lösung des Tebbe-Komplexes **62** in Toluol verwendet^[104]. Nach zwei Tagen zeigte sich ein Produkt/Edukt Verhältnis von 2:1. Dieses änderte sich auch bei längerer Reaktionszeit nicht. Im Vergleich zur Wittig-Reaktion war dies schon ein wesentlich höherer Umsatz. Allerdings zeigte sich das Entfernen von Toluol mit einem Siedepunkt von 110°C als eine kritische Prozedur, da (-)-Kelsoen *ent*-**2** als unfunktionalisierter Kohlenwasserstoff recht leichtflüchtig ist.



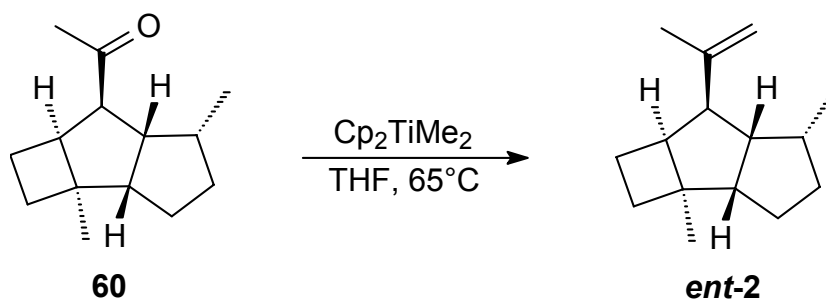
Aufgrund der nicht optimalen Ausbeute wurde noch eine weitere Titan-vermittelte Methode zur Methylenübertragung angewendet.

Ein leicht herstellbares Methylenierungsmittel ist das Dimethyltitanocen **64**, welches durch Behandeln von Titanocendichlorid und Methyllithium erzeugt wird^[105].



Die Ausbeuten und Selektivitäten sind mit denen der Tebbe-Reaktion vergleichbar. Der kristalline Komplex **64** ist unter Argonatmosphäre bei tiefer Temperatur mehrere Tage stabil und somit ist ein Aufbewahren als Toluol-Lösung nicht notwendig. Dieser Aluminium-freie stabile Titan-Komplex ist gegenüber dem Tebbe-Reagenz präparativ einfacher zu handhaben und auch wesentlich kostengünstiger.

Beim milden Erwärmen von **64** wird der reaktive Methylen-Titanocen-Komplex **63** generiert und reagiert in Gegenwart der Carbonylverbindung zu den entsprechenden Alkenen. Die Umsetzung des Ketons **60** mit Dimethyltitanocen **64** in Tetrahydrofuran bei 65°C verlief erfolgreich^[106]. Nach Filtration und Säulenchromatographie wurde das gewünschte enantiomerenreine (-)-Kelsoen *ent*-**2** in 80%iger Ausbeute erhalten.



Der optische Drehwert für das synthetische Kelsoen **ent-2** wurde mit -78.3 bestimmt und dies war der erste Hinweis, dass die bisher in der Literatur angegebenen Konfigurationen des natürlichen (+)-Kelsoen **2** falsch waren. Dessen Drehwert wird mit $+77.1$ angegeben^[9].

Nach Beendigung der Synthese von **ent-2** konnten die geplanten Untersuchungen, die zur Strukturaufklärung der Naturproben führen, begonnen werden.

5 Bestimmung der absoluten Konfiguration des Ring-systems in Poduran (1) und (+)-Kelsoen (2)

Mit der Isolierung von Poduran (1)^[6] und wenig später (+)-Kelsoen (2)^[8-12] wurden deren relative Konfiguration bestimmt. Die Aufklärung der absoluten Konfiguration ihres gemeinsamen *cis,anti,cis* 4-5-5-carbotricyclischen Ringsystems sollte durch chemische Korrelation erfolgen.

Chirale Gaschromatographie ist oft eine erfolgreiche Methode zur Trennung von Enantiomeren, besonders bei Untersuchungen rigider Moleküle. Hierfür war es notwendig die Seitenkette in **1** zu spalten, um eine kleinere Verbindung mit dem intakten Ringsystem zu erhalten, da Moleküle von der Größe des Podurans aufgrund der erforderlichen hohen Elutionstemperaturen bisher nicht an chiralen Phasen trennbar sind.

Zur Isolierung von Poduran wurden die gefriergetrockneten *Podura aquatica* Springschwänze nacheinander mit Pentan und Dichlormethan extrahiert. Der Rohextrakt wurde säulenchromatographisch fraktioniert. Die Identifizierung von Poduran erfolgte durch den Vergleich literaturbekannter spektroskopischer Daten^[6].

5.1 Abbaureaktionen der Naturstoffe

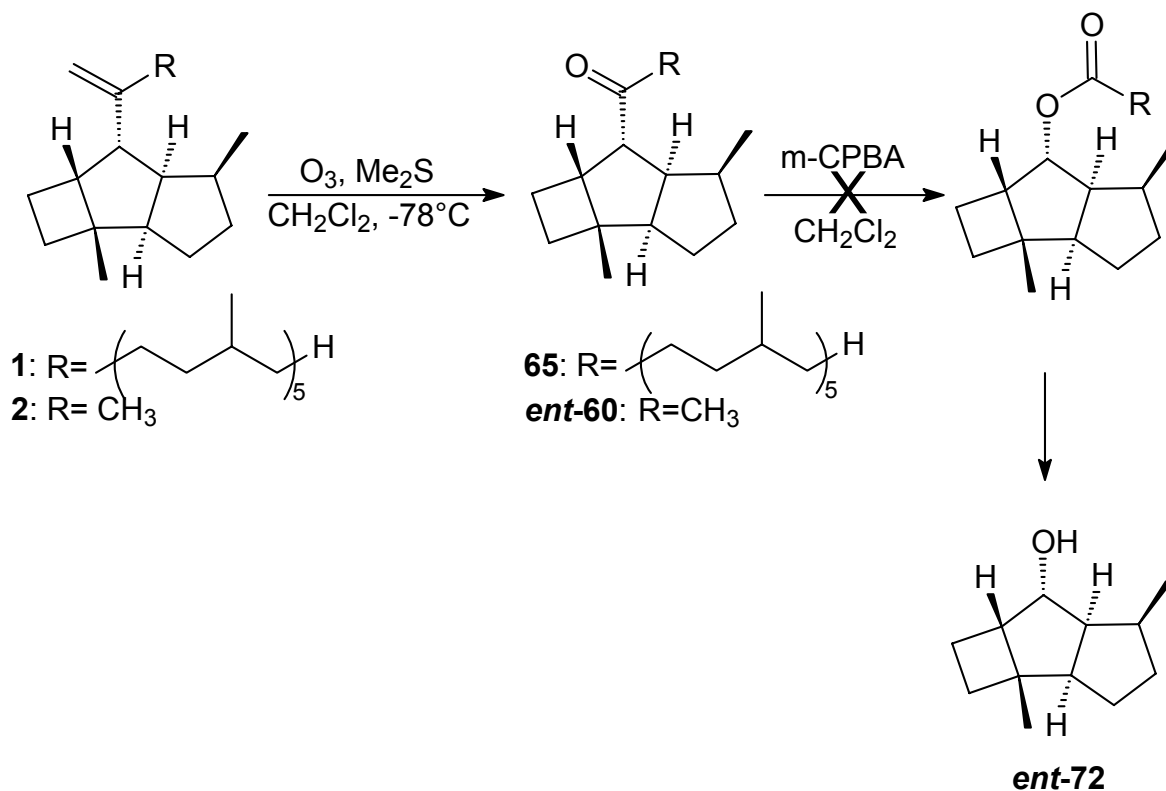
5.1.1 Baeyer-Villiger Oxidation

Die einzige Funktionalität in der Seitenkette von **1** ist die *exo*-Methylengruppe, das als reaktives Zentrum für die Abbaureaktionen benutzt werden sollte.

Im ersten Synthesekonzept sollte der tricyclische Alkohol *ent*-**72** die Zielverbindung für die chemische Korrelation darstellen. Die Schlüsselreaktion dabei ist eine Baeyer-Villiger-Oxidation, die zur Einführung eines Sauerstoffatoms an Position C-7 führen sollte. Die Insertion des Sauerstoffs erfolgt durch Addition der Peroxycarbonsäure an die Carbonylfunktion und Wanderung eines Restes an den Sauerstoff. Bei unsymmetrischen Ketonen hängt die Struktur des Produkts davon

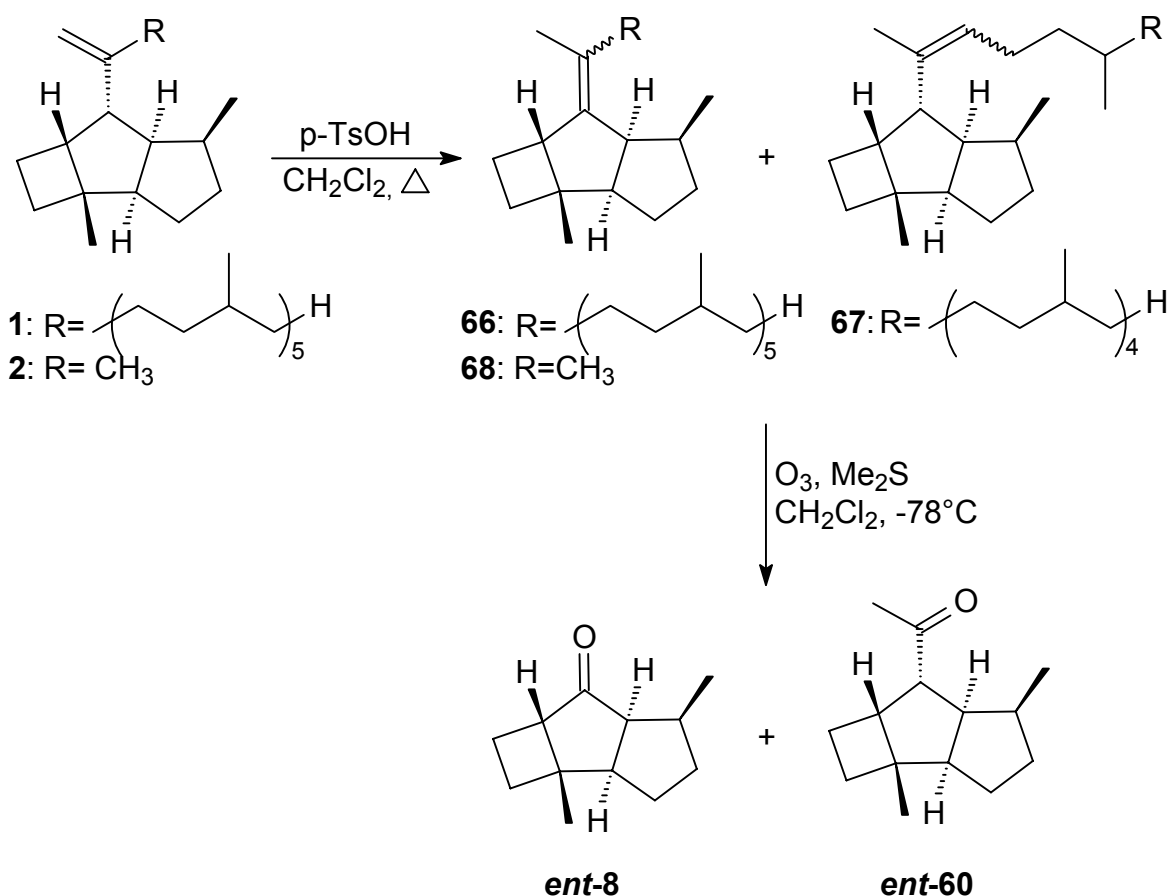
ab, welche der beiden Gruppen wandert. Die Wanderungstendenz in Baeyer-Villiger-Oxidationen ist verbunden mit elektronischen und konformativen Faktoren. Die Bereitschaft der Wanderung steigt durch die Fähigkeit der Gruppen eine positive Ladung durch Induktion oder Hyperkonjugation aufnehmen zu können. Die allgemeine Aussage, dass bei Wanderungen an ein Zentrum mit Elektronenmangel die Konfiguration der wandernden Gruppe erhalten bleibt, gilt auch für Baeyer-Villiger-Oxidationen. Es war daher anzunehmen, dass der cyclische Rest bevorzugt wandert.

Die oxidative Spaltung der Doppelbindung in **1** bzw. **2** erfolgte quantitativ durch Ozonolyse und reduktiver Aufarbeitung mit Dimethylsulfid. Die resultierenden Ketone **65** und *ent*-**60** sollten nun in einer Baeyer-Villiger-Oxidation durch Wanderung des cyclischen Restes unter Retention zu den entsprechenden Estern umlagern. Die Reaktion wurde mit *meta*-Chlorperbenzoesäure (75%) in Dichlormethan durchgeführt^[107]. Sowohl bei Raumtemperatur als auch bei 50°C fand keine Reaktion statt.

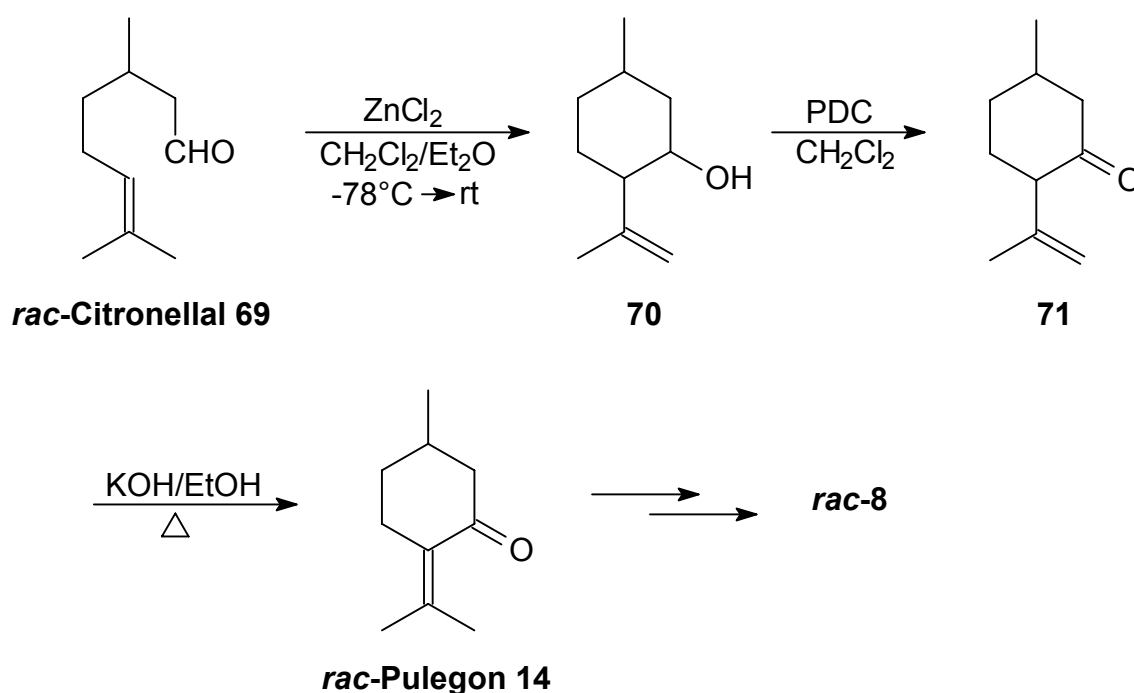


5.1.2 Isomerisierung und Ozonolyse

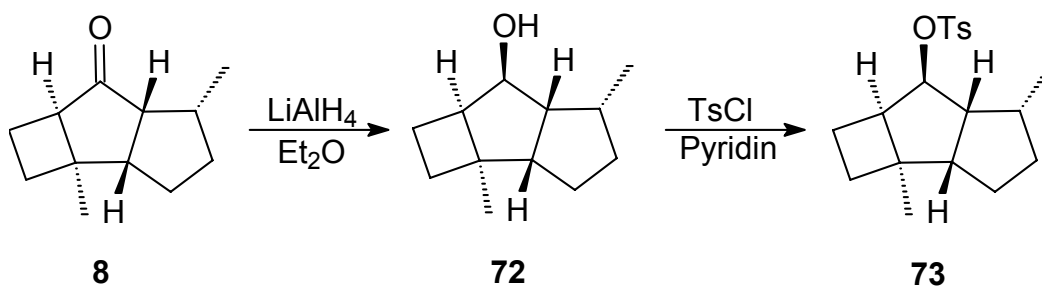
In einer alternativen zweistufigen Reaktionssequenz sollten die Naturstoffe zum tricyclischen Keton *ent*-**8** abgebaut werden. Im ersten Schritt erfolgte eine säurekatalysierte Umlagerung der Doppelbindung. Die Umsetzung von Poduran (**1**) mit katalytischen Mengen *p*-Toluolsulfonsäure führte zu einem Gemisch der stabileren tetra- und trisubstituierten Olefine **66** und **67**. Die anschließende oxidative Spaltung der Doppelbindung durch Ozonolyse erzeugte die beiden tricyclischen Ketone *ent*-**8** und *ent*-**60**. Diese Ketone besitzen die ursprüngliche Anordnung und Konfiguration der Stereozentren im tricyclischen Ringsystem, so dass sich auf die ursprüngliche Konfiguration zurückschließen lässt.



Für die geplanten GC-Untersuchungen waren das Racemat und ein Enantiomer von **8** notwendig. Das (-)-Enantiomer **8** war ursprünglich eine wichtige Schlüsselverbindung auf dem Weg zur stereoselektiven Totalsynthese von (-)-Kelsoen *ent*-**2** und deswegen bereits in einer kurzen stereospezifischen Route synthetisiert worden (siehe Kapitel 4.1). Die Darstellung von *rac*-**8** erfolgte in analoger Weise aus *rac*-Pulegon *rac*-**14**. Da *rac*-**14** nicht kommerziell erhältlich ist, wurde es nach einer literaturbekannten Synthesesequenz aus *rac*-Citronellal **69** synthetisiert^[108]. Die intramolekulare En-Cyclisierung von *rac*-Citronellal **69** in Gegenwart von katalytischen Mengen Zink(II)chlorid führte in hoher Ausbeute zu einem Isomerengemisch von Isopulegol **70**. Nach Oxidation mit Pyridiniumdichromat zum Isopulegon **71** erfolgte schließlich die Isomerisierung mit Kaliumhydroxid in siedenden Ethanol zu *rac*-**14**.



Um eine unwahrscheinliche Inversion der Stereozentren während der Synthese auszuschließen, wurde das Keton **8** mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert. Die Hydridübertragung findet bevorzugt von der weniger gehinderten Seite statt und die anschließende Umsetzung des Alkohols **72** mit Tosylchlorid führte zur Bildung des Tosylats **73**.



Eine Röntgenstrukturanalyse von **73** ermöglichte die Bestimmung seiner absoluten Konfiguration und zeigte, dass keine Epimerisierungen stattfanden (Abb. 10). Das Tosylat **73** besitzt die erwartete (1*R*,2*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-Konfiguration, die sich auch aus der Ausgangsverbindung (*R*)-Pulegon **14** ableiten lässt.

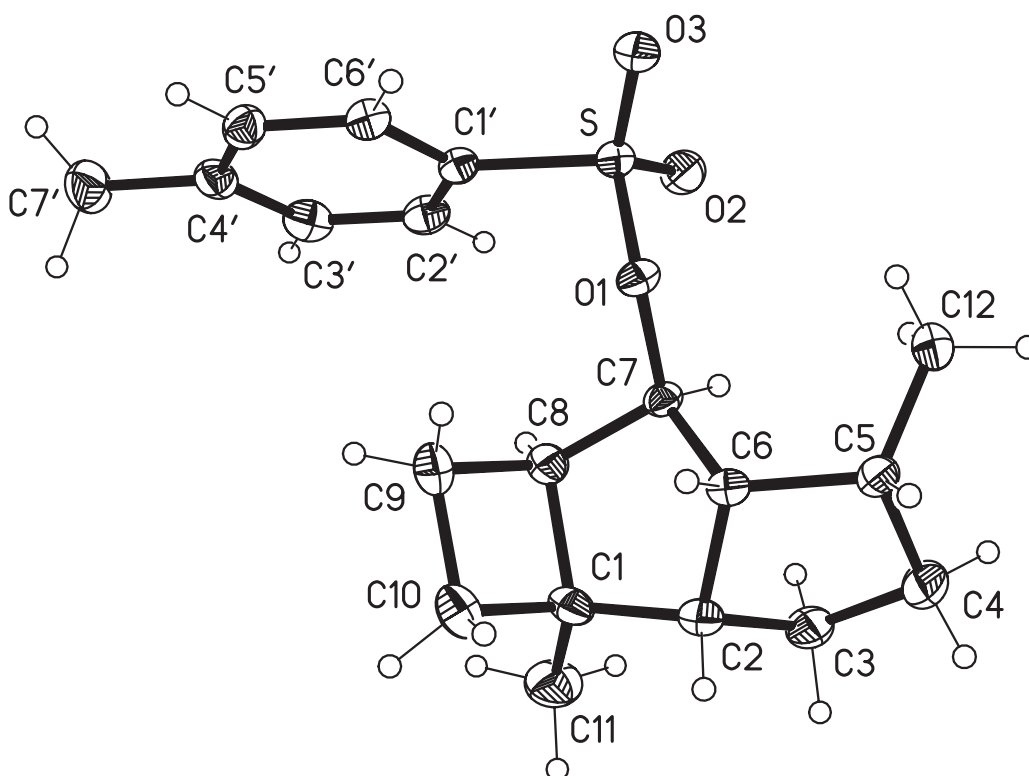


Abb. 10: Röntgenstruktur von Tosylat **73**

5.2 Vergleich von synthetischen und natürlichen Abbauprodukten

Nachdem die absolute Konfiguration von **8** sichergestellt war, konnten die GC-Analysen durchgeführt werden. Die absolute Konfiguration des tricyclischen Ring-systems des Podurans (**1**) kann durch die Untersuchung seines Abbauproduktes *ent*-**8** bestimmt werden, da die relative Konfiguration bereits bekannt ist. Die Trennung von *rac*-**8** erfolgte auf einer chiralen Hydrodex-6-TBDMS-Phase (Abb. 11).

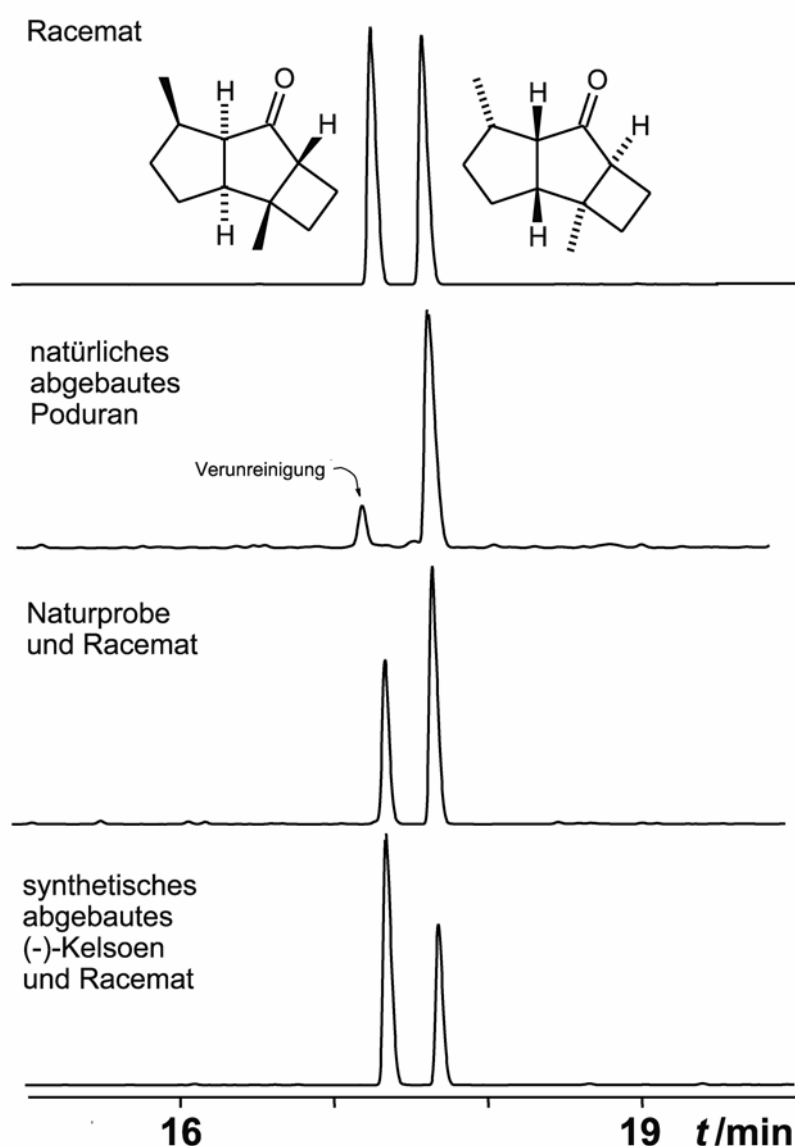


Abb. 11: GC-Vergleich der Abbauprodukte von natürlichen Poduran und synthetischen (-)-Kelsoen

Das (-)-Enantiomer von **8** eluiert zuerst, genauso wie das Abbauprodukt des synthetischen (-)-Kelsoen *ent*-**2**. Das Keton *ent*-**8**, entstanden aus dem natürlichen Poduran eluierte, als zweiter Peak. Diese Daten beweisen, dass Poduran (**1**) die (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-Tricyclodecan Struktur besitzt. Um die Identität der Peaks in den Abbildungen 11 und 12 eindeutig nachzuweisen, wurden zusätzlich GC-MS Untersuchungen an einer chiralen Phase durchgeführt.

Ein vergleichbares Ergebnis wurde bei den Untersuchungen mit natürlichem (+)-Kelsoen erzielt. Durch die freundliche Überlassung der Naturproben von Prof. Dr. G. König und Prof. Dr. K. Nabeta war die Bestimmung der absoluten Konfiguration von (+)-Kelsoen möglich.

Die Abbauprodukte von synthetischen und natürlichen Kelsoen zeigten die enantiomere Konfigurationen (Abb. 12) und (+)-Kelsoen (**2**) kann die (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-1,5-Dimethyl-7-(1-methylethenyl)tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan Struktur zugeordnet werden.

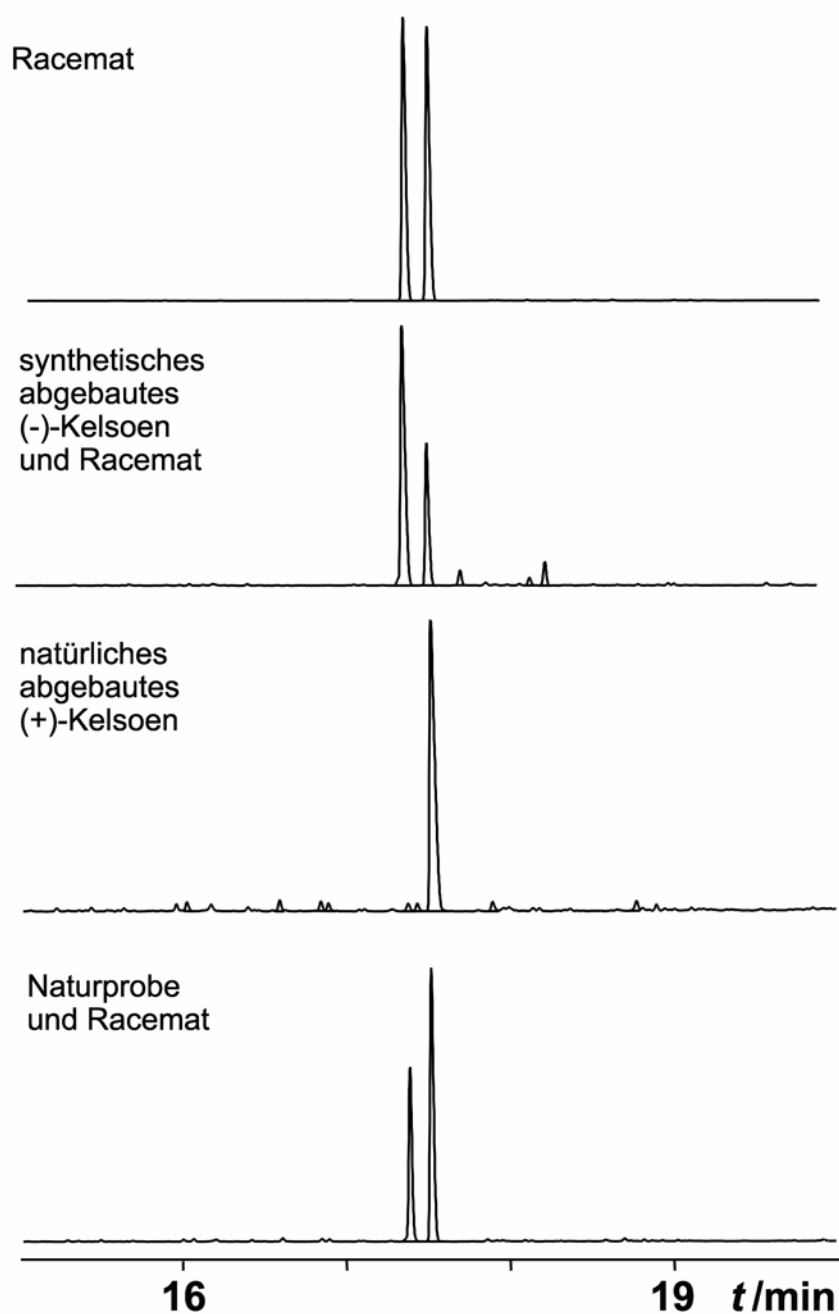
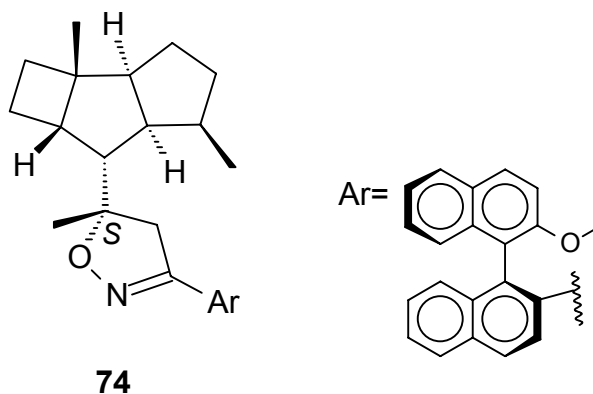


Abb. 12: GC-Vergleich der Abbauprodukte von natürlichen und synthetischen Kelsoen

Dies steht auch in Einklang mit dem optischen Drehwert von $[\alpha]_D^{20} = -78.3$ für das synthetische (-)-Kelsoen **ent-2**.

Das Ergebnis bestätigt, dass die von Nabeta et. al. vor kurzem veröffentlichte absolute Konfiguration für das (+)-Kelsoen (**2**) falsch ist^[16].

Deren NMR-Analyse des nach Umwandlung der Isopropenyl-Gruppe mit dem axial chiralen Reagenz (aS)-2'-Methoxy-1,1'-binaphthalen-2-carbohydroximoylchlorid erhaltenen Dihydroisoxazols **74** ergab für das (+)-Kelsoen (**2**) die (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*)-Konfiguration.



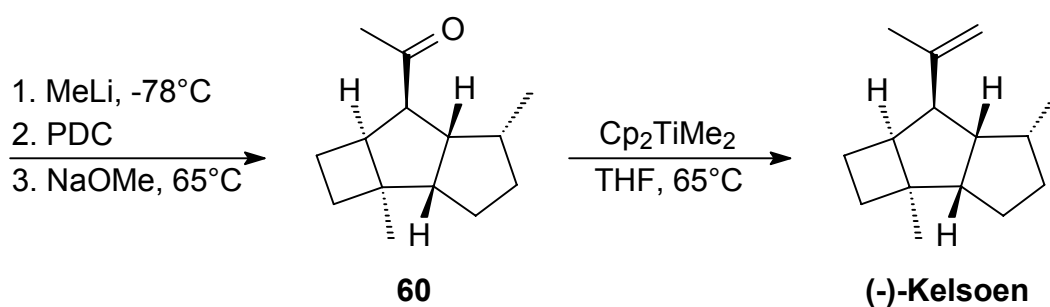
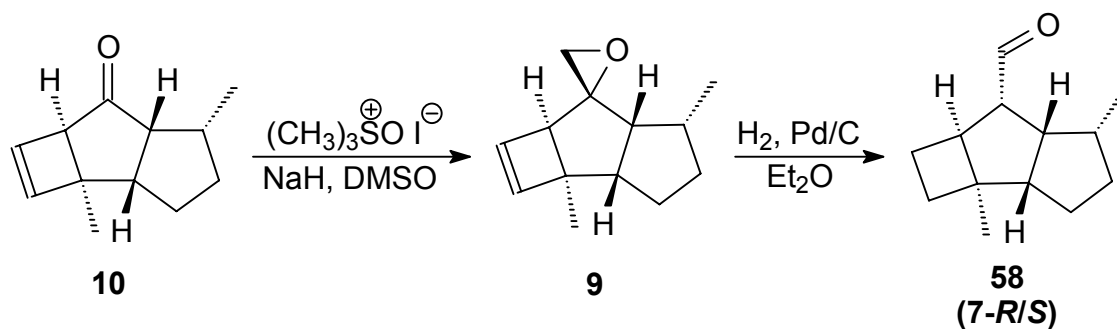
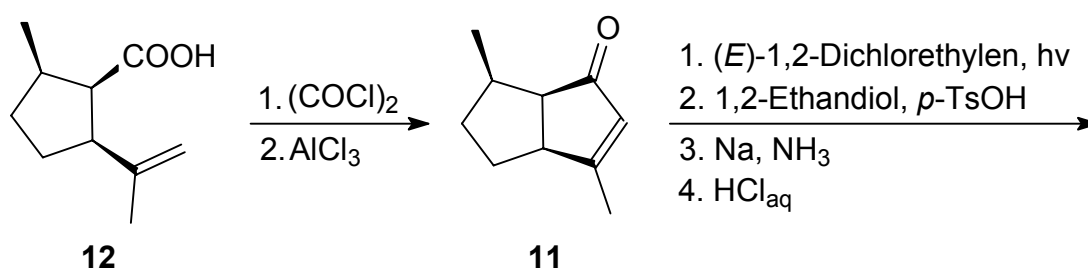
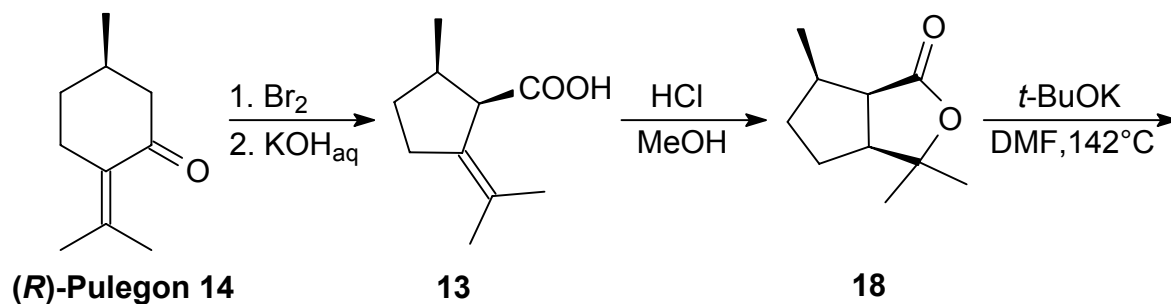
Dabei bestimmten sie die Konfiguration NMR-spektroskopisch über NOE-Effekte. Beweise für die von ihnen vorgeschlagene Vorzugskonformation des Binaphthylringes im Verhältnis zum Tricyclus lieferten sie jedoch nicht.

6 Zusammenfassung

Im Mittelpunkt der Doktorarbeit stand ein Tetraterpen mit einem neuartigen tricyclischen Ringsystem, das Poduran (**1**). Dieses wurde 1997 in unserem Arbeitskreis aus der Springschwanz Art *Podura aquatica* isoliert und dabei die relative Konfiguration aufgeklärt^[6]. Zeitnah wurde (+)-Kelsoen (**2**) identifiziert, ein Sesquiterpen, welches das gleiche lineare Grundgerüst besitzt^[8].

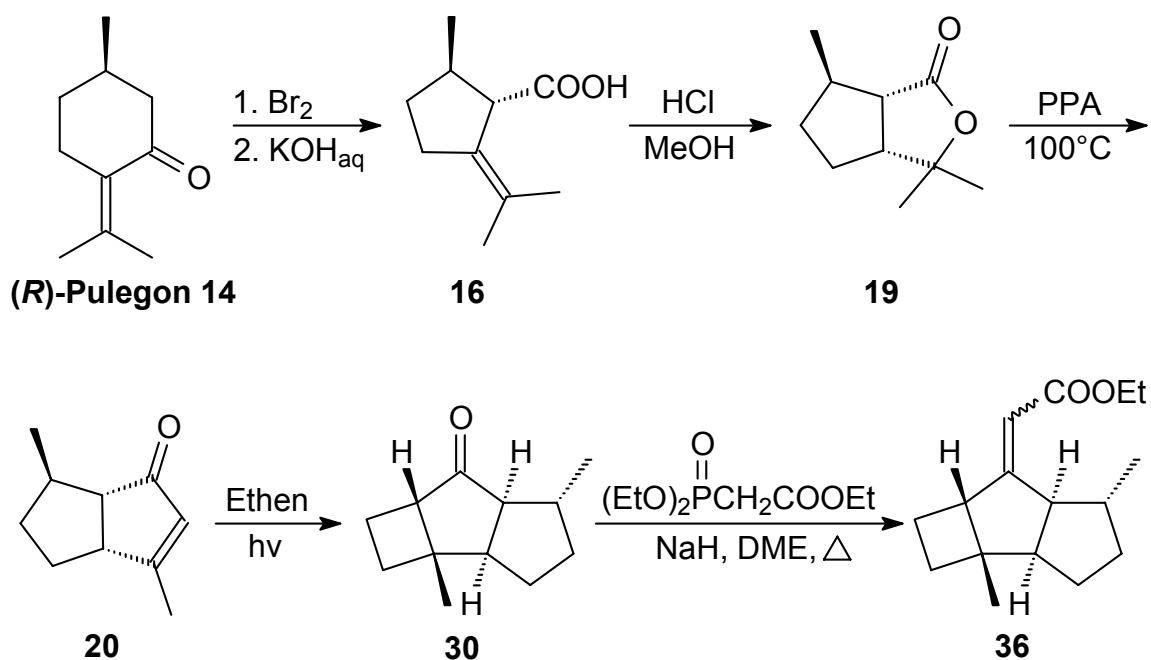
Im Rahmen der vorliegenden Arbeit sollte die absolute Konfiguration von Kelsoen und Poduran aufgeklärt werden.

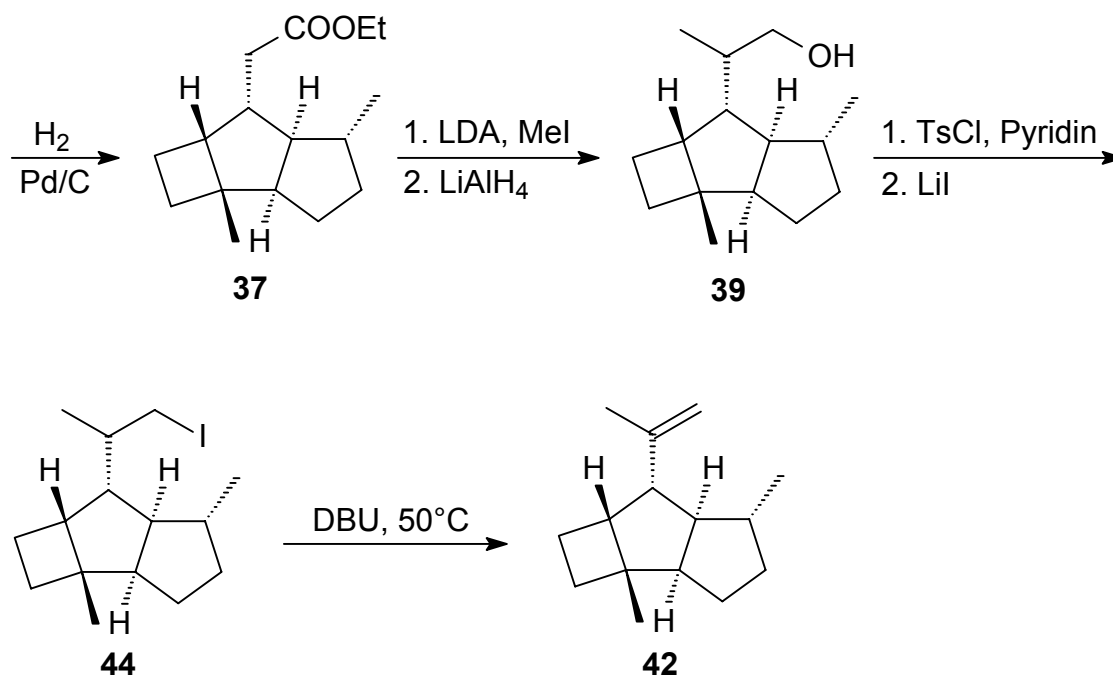
Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der Tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan Struktur von Poduran (**1**) bzw (+)-Kelsoen (**2**) erfolgte durch chemische Korrelation. Die Naturstoffe wurden in zwei Stufen zum 1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decanon *ent*-**8** abgebaut. Die racemische Verbindung *rac*-**8** wurde in einer kurzen stereoselektiven Synthesesequenz ausgehend von *rac*-Citronellal **69** dargestellt. Ferner gelang die stereoselektive Synthese des (1*R*,2*S*,5*R*,6*S*,7*S*,8*S*)-1,5-Dimethyl-7-(1'-Methylethenyl)tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan *ent*-**2** ausgehend von (*R*)-Pulegon **14**. Der Syntheseweg von (-)-Kelsoen *ent*-**2** ist in Abbildung 13 zusammenfassend dargestellt. Hierbei lagen die synthetischen Schwierigkeiten zum einen beim Aufbau des bicyclischen Enons **11** aufgrund seiner sterisch ungünstigen all-*cis*-Konfiguration. Zum zweiten war die Einführung der Isopropenyl-Seitenkette wegen der hohen sterischen Abschirmung der Carbonylfunktion in der tricyclischen Verbindung **10** problematisch. Die zunächst durchgeführten C-C-Kupplungsreaktionen mit dem gesättigten Vorläufer **8** gelangen nicht.

Abb. 13: Stereoselektive Synthese von (-)-Kelsoen *ent*-2

Die Abbauprodukte der Naturstoffe und des synthetischen (-)-Kelsoen wurden mittels chiraler Gaschromatographie untersucht. Durch Koinjektion mit der racemischen Verbindung *rac*-**8** konnte bewiesen werden, dass die Naturproben eine (1*S*,2*R*,5*S*,6*R*,7*R*,8*R*)-Konfiguration im tricyclischen Ringsystem besitzen. Die bisher angenommene Konfiguration für (+)-Kelsoen (**2**) ist somit falsch.

Die Bildung von *cis*- und *trans*-Pulegonsäure **13** und **16** im ersten Schritt der (-)-Kelsoen Synthese ermöglichte die Darstellung eines Diastereomeren. Auf einem parallelen Syntheseweg (Abb. 14) wurde das Sesquiterpen **42** dargestellt. Im Vergleich zu Enon **11** gelang die Bildung des *trans,cis*-Bicyclo-Enons **20** problemlos. Ebenso konnte der Isopropenylrest am gesättigten Keton **30** aufgebaut werden.



Abb. 14: Synthese des Sesquiterpens **42**

Neben der Isolierung von Poduran wurde noch ein Poduran-Derivat mit der Molmasse $m/z = 654$ in geringer Menge isoliert. Erste Untersuchungen (GC-MS) deuten auf eine Ester-Funktionalität in der Penta-isoprenoid-Kette hin.

Ein Ziel zukünftiger Forschungen bietet die Isolierung größerer Mengen dieses unbekannten Naturstoffes, um eine genaue Strukturbestimmung durchführen zu können. Ferner soll in Biotests die Wirkung gegenüber Fraßfeinden von *P. aquatica* untersucht werden.

Desweiteren ist zur Zeit die relative und absolute Konfiguration der aus fünf Isopreneinheiten mit vier chiralen Zentren bestehenden Seitenkette des Podurans noch nicht aufgeklärt. Erste Studien zur Synthese verschiedener Diastereomere der Seitenkette von Poduran wurden im Rahmen einer Diplomarbeit von G. Brasse durchgeführt^[109]. Die Entwicklung einer generellen Methode zur Bestimmung der Stereochemie von gesättigten isoprenoiden Ketten steht jedoch noch aus.

7 Experimenteller Teil

7.1 Allgemeine Angaben

Chemikalien

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Fluka und Merck bezogen und wenn nicht anders beschrieben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Alle Arbeiten mit feuchtigkeits- und luftempfindlichen Verbindungen wurden unter Stickstoffatmosphäre in ausgeheizten Apparaturen durchgeführt. Die verwendeten Lösungsmittel wurden nach gängigen Methoden absolutiert^[110]. Die Extraktion und Reinigung der Naturprobe wurde mit SupraSolv[®] Lösungsmittel der Firma Merck durchgeführt.

Kernresonanzspektroskopie (NMR)

Die NMR-Spektren wurden in den angegebenen deuterierten Lösungsmitteln aufgenommen und mit Tetramethylsilan (TMS) oder auf den jeweiligen Lösungsmittelpeak referenziert. Folgende Spektrometer der Firma Bruker wurden verwendet:

AC-200-F (200 MHz für ^1H und 50 MHz für ^{13}C),

AM-400 (400 MHz für ^1H und 100 MHz für ^{13}C),

DRX-400 (400 MHz für ^1H und 100 MHz für ^{13}C).

Die Zuordnung der Signale erfolgte mit Hilfe von H,H-COSY sowie C,H-COSY-Spektren. Stereochemische Unklarheiten wurden durch NOESY-Spektren aufgeklärt. Die Spinmultiplizität ist mit der DEPT-Methode bestimmt worden.

Analytische Gaschromatographie (GC)

Die gaschromatographischen Untersuchungen erfolgten an einem 8000Top-Gaschromatographen der Firma ThermoQuest mit Flammenionisationsdetektor. Dabei wurde Wasserstoff als Trägergas verwandt. Die Routine-Messungen wurden an einer Fused-Silica-Kapillarsäule des Typs BPX-5 (SGE Inc., 25 m, 0.22 mm I.D., 0.25 μm Filmdicke) durchgeführt. Die Enantiomeren-Trennung

erfolgte an einer Hydrodex-6-TBDMS-Kapillarsäule (Macherey & Nagel, 15 m, 0.25 mm I.D.).

Massenspektrometrie (MS)

Die gaschromatographisch-massenspektrometrischen (GC-MS) Untersuchungen wurden mit Hilfe der Kombination HP6890/HP5973 der Firma Hewlett-Packard mit einer Elektronenstoßionisation (EI) von 70 eV durchgeführt. Die Säule (30 m, 0.25 mm I.D., 0.25 μ m Filmdicke) war mit einer HP-5MS-Phase belegt. Als Trägergas fungierte Helium.

Die hochauflösenden Massenbestimmungen erfolgten an einem MAT9XLT Spektrometer der Firma Thermofinnigan, welches mit der GC-MS Kombination HP6890/HP5973 der Firma Hewlett-Packard ausgestattet war. Säule: HP-5MS, 30 m, 0.25 mm I.D., 0.25 μ m Filmdicke, EI: 70 eV. Als Referenzsubstanz diente Perfluorkerosen (PFK). Die Auflösung betrug 10000 und die Scangeschwindigkeit 1s/scan.

Spezifische optische Aktivität

Die Drehwerte optisch aktiver Substanzen wurden an einem „Dr. Kernchen Propol Digital Automatic Polarimeter“ in 1 cm Küvetten bei einer Wellenlänge von 578 nm gemessen.

Schmelzpunktbestimmung

Die Schmelzpunkte wurden an dem Schmelzpunktbestimmungsgerät MEL-TEMP II bestimmt und sind nicht korrigiert.

Röntgenstrukturanalyse

Die Röntgenstrukturanalyse wurden auf dem Diffraktometer Siemens SMART 1000 CCD gemessen. Die Wellenlänge der eingesetzten Röntgenstrahlung betrug 71.073 pm (Mo-K α). Die Auswertung der Messdaten erfolgte mit dem Programm SHELXS-86.

Ozonolysen

Die Ozonolysen wurden mit einem reinen, vorgetrockneten Sauerstoff betriebenen Ozon-Generator der Firma DEMAG durchgeführt.

Säulenchromatographie (SC)

Die säulenchromatographische Trennung der Rohprodukte erfolgte als Flash-Chromatographie an Kieselgel der Firma Fluka (Kieselgel 60, Korngröße 0.040-0.063 mm, Mesh 230-440 ASTM). Die Polaritäten der Laufmittelgemische wurden so eingestellt, dass die R_f -Werte der zu isolierenden Verbindungen zwischen 0.20 und 0.35 lagen.

Dünnschichtchromatographie (DC)

Die dünnschichtchromatographischen Untersuchungen wurden mit Kieselgelfolie Polygram SIL G/UV₂₅₄ der Firma Macherey & Nagel durchgeführt. Die Detektion erfolgte unter UV-Licht oder mittels Färbereagenzien (5%iger ethanolischer Molybdatophosphorsäurelösung oder Iodkammer).

7.2 Abkürzungen

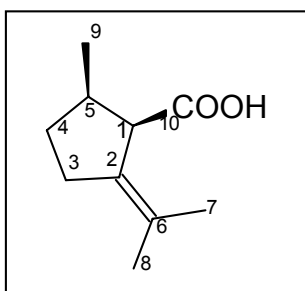
| | |
|-------------------------------|--|
| $[\alpha]_{\lambda}^T$ | spezifische Drehung bei einer Temperatur T in °C und einer Wellenlänge λ in nm |
| abs. | absolut |
| n-BuLi | <i>n</i> -Buthyllithium |
| t-BuOK | <i>tert</i> -Kaliumbutanolat |
| CDCl ₃ | Deuterochloroform |
| C ₆ D ₆ | Deuterobenzol |
| COSY | correlation spectroscopy |
| m-CPBA | m-Chlorperbenzoesäure |
| δ | chemische Verschiebung |
| d | Dublett |
| DBU | 1,8 Diazobicyclo[5.4.0]-7-undecen |

| | |
|-------------------|--|
| DEPT | distortionless enhancement by polarisation transfer |
| DME | Dimethoxyethan |
| DMF | N,N-Dimethylformamid |
| DMSO | Dimethylsulfoxid |
| Et | Ethyl |
| Et ₂ O | Diethylether |
| EtOH | Ethanol |
| GC | Gaschromatographie |
| GC/MS | Kopplung von Gaschromatograph und Massenspektrometer |
| ges. | gesättigt |
| h | Stunde |
| Hz | Herz |
| I.D. | Innendurchmesser |
| J | Kopplungskonstante |
| m | Multiplett |
| Me | Methyl |
| MeLi | Methylolithium |
| MeOH | Methanol |
| MeCN | Acetonitril |
| MS | Massenspektrometrie |
| Ms | Methansulfonyl |
| m/z | Masse pro Ladung |
| NEt ₃ | Triethylamin |
| NOE | nuclear Overhauser enhancement |
| NOESY | nuclear Overhauser enhancement and exchange spectroscopy |
| PDC | Pyridiniumdichromat |
| Pd/C | Palladium auf Kohle |
| Ph | Phenyl |
| PPA | Polyphosphorsäure |
| q | Quartett |
| R _f | retention factor |

| | |
|----------------|-----------------------------|
| s | Singulett |
| SC | Säulenchromatographie |
| t | Triplett |
| THF | Tetrahydrofuran |
| Ts | <i>p</i> -Toluolsulfonyl |
| <i>p</i> -TsOH | <i>p</i> -Toluolsulfonsäure |

7.3 Experimente

7.3.1 *cis*-(*R*)-Pulegonsäure **13**



In 200 ml abs. Diethylether wurden 30 ml (28.11 g, 0.185 mol) frisch destilliertes technisches (*R*)-(+)-Pulegon **14** und 4.7 g Natriumhydrogencarbonat vorgelegt. Bei 0°C wurden langsam 9.5 ml (29.5 g, 0.185 mol) Brom zugetropft und 30 min. bei 0°C gerührt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das rohe (*R*)-Pulegondibromid wurde unter Rühren bei Raumtemperatur in 700 ml 0.8 N Kaliumhydroxidlösung getropft. Anschließend wurde 1 h bei Raumtemperatur gerührt und nachfolgend 3 h bei 100°C unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlen wurde mit 300 ml Diethylether gewaschen, um nicht umgesetztes (*R*)-Pulegon **14** zu reisolieren. Nachfolgend wurde mit 2 N Schwefelsäure neutralisiert und die wässrige Phase erneut mit 300 ml Diethylether gewaschen, um weitere Nebenprodukte abzutrennen. Zuletzt wurde auf pH 2 angesäuert und die freigesetzte Pulegonsäure dreimal mit je 400 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten sauren etherischen Extrakte wurden mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingengt. Das Rohprodukt wurde durch mehrmalige Säulenchromatographie an Kieselgel mit Petrolether/Ethylacetat 4:1 gereinigt und das Diastereomerenpaar *cis*-(*R*)-Pulegonsäure und *trans*-(*R*)-Pulegonsäure getrennt. Es wurden 7.3 g (43.5 mmol, 23.5 %) *cis*-(*R*)-Pulegonsäure **13** als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

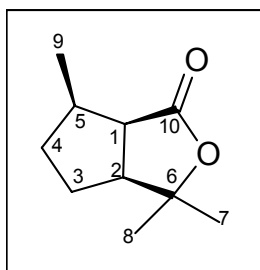
R_f (*cis*) (Petrolether/Ethylacetat = 4:1): 0.31

R_f (*trans*) (Petrolether/Ethylacetat = 4:1): 0.28

$[\alpha]_D^{20} = +7.6$ ($c=1.55$; CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.09$ (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, 9- H_3), 1.65, 1.67 (s, 6H, 7- H_3 , 8- H_3), 1.71-1.83 (m, 2H, 3- H_2), 2.16-2.29 (m, 2H, 4- H_2 , 5- H), 2.40-2.50 (m, 1H, 4- H_2), 3.40 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H, 1- H), 7.9 (bs, COOH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 15.5$ (C-9), 20.9, 21.1 (C-7, C-8), 30.0 (C-4), 32.5 (C-3), 38.7 (C-5), 52.5 (C-1), 126.3 (C-6), 134.4 (C-2), 179.8 (C-10)

7.3.2 (3a*S*,6a*R*,6*R*)-Hexahydro-3,3,6-trimethylcyclopenta[*c*]furan-1-on 18

In 60 ml Methanol wurden 6.39 g (38.0 mmol) *cis*-(*R*)-Pulegonsäure **13** gelöst und mit 10.6 ml 10 N Salzsäure versetzt. Nach 48 h Erhitzen unter Rückfluß wurde das Methanol am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde zu 150 ml Diethylether und 150 ml Wasser gegeben und die abgetrennte wässrige Phase dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 200 ml ges. NaHCO_3 -Lösung und 200 ml ges. NaCl -Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 200 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 5:1 gereinigt. Es wurden 4.8 g (28.5 mmol, 75 %) des Lactons **18** als farblose Kristalle erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 5:1): 0.24

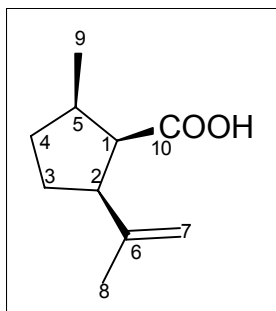
Smp.: 44°C

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 1.22 (d, J=7.0Hz, 3H, 9-H₃), 1.38, 1.39 (s, 6H, 7-H₃, 8-H₃), 1.27-1.93 (m, 4H, 3-H₂, 4-H₂), 2.18-2.34 (m, 1H, 5-H), 2.62 (ddd, J₁=3.7Hz, J₂=J₃=8.7Hz, 1H, 2-H), 3.12 (dd, J₁=J₂=8.6Hz, 1H, 1-H)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 15.4 (C-9), 23.9, 31.1 (C-7, C-8), 27.3, 34.3 (C-3, C-4), 37.9 (C-5), 49.6, 49.7 (C-1, C-2), 84.1 (C-6), 176.8 (C-10)

MS (70 eV): m/z (%)= 168 (0.07, M⁺) 153 (45), 125 (3), 124 (2), 109 (30), 81 (100), 67 (46), 59 (7), 43 (29)

7.3.3 (1*R*,2*S*,5*R*)-2-Isopropenyl-5-methyl-cyclopentancarbonsäure **12**



In 20 ml abs. DMF wurden 2.35 g (20.9 mmol) *t*-BuOK wurden vorgelegt und auf 120°C erwärmt. Zu der dunkelroten Lösung wurden 4.00 g (23.8 mmol) Lacton **18** in 25 ml abs. DMF zugetropft und 4 h bei 145°C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit 150 ml Diethylether gewaschen (Reisolierung von Edukt). Die

wässrige Phase wurde mit 2 N Salzsäure angesäuert und dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 250 ml Wasser gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt chromatographisch an 200 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 5:1 gereinigt. Es wurden 2.28 g (13.6 mmol, 65 %) der Säure **12** als leicht gelbe Flüssigkeit erhalten. Außerdem wurden 0.95 g (5.7 mmol, 24 %) Lacton **18** reisoliert.

Physikalische Daten:

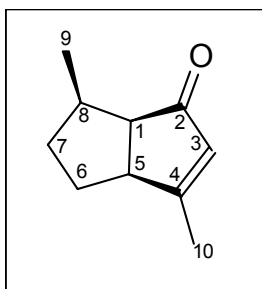
R_f (Petrolether/Diethylether = 5:1): 0.28

$[\alpha]_D^{20} = -17.5$ ($c=1.04$; CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 1.07$ (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, 9- H_3), 1.57-1.66 (m, 1H, 4- H_2), 1.72-1.81 (m, 1H, 3- H_2), 1.78 (s, 3H, 8- H_3), 1.83-1.96 (m, 1H, 4- H_2), 2.12-2.22 (m, 1H, 3- H_2), 2.27-2.38 (m, 1H, 5-H), 2.67-2.74 (m, 1H, 2-H), 2.97 (dd, $J_1=J_2=6.3\text{Hz}$, 1H, 1-H), 4.78-4.81 (m, 2H, 7- H_2), 11.4 (bs, -OH)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 16.3$ (C-9), 23.1 (C-8), 26.7 (C-3), 30.9 (C-4), 38.1 (C-5), 50.9 (C-2), 53.4 (C-1), 110.1 (C-7), 144.37 (C-6), 179.4 (C-10)

7.3.4 (1*R*,5*S*,8*R*)-4,8-Dimethyl-bicyclo[3.3.0]oct-3-en-2-on 11



In 20 ml abs. Dichlormethan wurden 1.60 g (9.5 mmol) Säure **12** gelöst. Unter Rühren bei 0°C wurden 1.08 ml (12.4 mmol) Oxalylchlorid in 5 ml abs. Dichlormethan zugetropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurden das Lösungsmittel und der Überschuß an Oxalylchlorid durch Destillation entfernt. Das erhaltene Säurechlorid wurde ohne weitere Aufarbeitung sofort weiter umgesetzt. Es wurde in 300 ml abs. Dichlormethan gelöst und unter Rühren bei 0°C mit 3.80 g (28.5 mmol) wasserfreies Aluminiumtrichlorid versetzt. Nach 1 h Rühren bei 0°C und weiteren 24 h bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch langsame Zugabe von Eis beendet. Nach Zugabe von 50 ml Wasser wurde das Hydrolyseprodukt 30 min. gerührt und anschließend das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingeeengt. Zur Reinigung wurde das Rohprodukt mittels Kugelrohr-Destillation unter Hochvakuum bei 100°C destilliert. Es wurden 0.58 g (3.9 mmol, 41 %) Enon **11** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -117.8$ ($c=1.58$; CHCl_3)

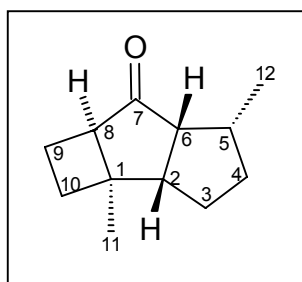
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, C_6D_6): $\delta[\text{ppm}] = 0.79\text{--}0.97$ (m, 1H, 7- H_2), 1.08-1.39 (m, 3H, 6- H_2 , 7- H_2), 1.23 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, 9- H_3), 1.42 (dd, $J_1=J_2=1.1\text{Hz}$, 3H, 10- H_3), 1.69-1.83 (m, 1H, 8-H), 2.40 (dd, $J_1=5.8\text{Hz}$, $J_2=9.8\text{Hz}$, 1H, 1-H), 2.50-2.53 (m, 1H, 5-H), 5.72 (q, $J=1.2\text{Hz}$, 1H, 3-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, C_6D_6): $\delta[\text{ppm}] = 16.0$ (C-9), 16.8 (C-10), 27.8 (C-6), 32.4 (C-7), 37.3 (C-8), 50.6 (C-5), 53.6 (C-1), 132.9 (C-3), 177.57 (C-4), 208.0 (C-2)

MS (70 eV): m/z (%) = 150 (43, M^+), 135 (13), 121 (8), 109 (100), 96 (52), 91 (13), 79 (23), 67 (10), 53 (6), 41 (9), 39 (13)

HRMS: 150 $[\text{M}]^+$

ber.: 150.1044 gef.: 150.1043

7.3.5 (1*R*,2*S*,5*R*,6*R*,8*R*)-1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan-7-on 8

In einem Photoreaktor aus Quarzglas wurden 0.50 g (3.3 mmol) Enon **11** in 200 ml abs. Dichlormethan gelöst und auf 0°C gekühlt. Dann wurde Ethen-Gas eingeleitet. Die Reaktionslösung wurde unter konstantem Gas-Fluß mittels einer 150 Watt Lampe 45 min. bestrahlt. Nach Beendigung der Belichtung wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand chromatographisch an 50 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 5:1 gereinigt. Es wurden 0.37 g (2.1 mmol, 62 %) tricyclisches Keton **8** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 5:1): 0.42

[α]_D²⁰ = -259.9 (c=1.69; CHCl₃)

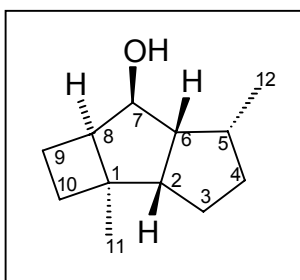
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 1.04 (d, J=7.2Hz, 3H, 12-H₃), 1.09-1.19 (m, 1H, 4-H₂), 1.28 (s, 3H, 11-H₃), 1.53-1.68 (m, 2H, 3-H₂), 1.70-1.83 (m, 3H, 4-H₂, 9-H₂, 10-H₂), 1.87-1.94 (m, 1H, 10-H₂), 2.15-2.18 (m, 1H, 8-H), 2.29-2.41 (m, 3H, 2-H, 5-H, 9-H₂), 2.97 (dd, J₁=J₂=8.7Hz, 1H, 6-H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 16.5 (C-12), 21.0 (C-9), 21.0 (C-11), 27.9 (C-3), 34.2 (C-10), 35.1 (C-4), 38.0 (C-5), 44.1 (C-1), 51.9 (C-2), 52.5 (C-8), 58.0 (C-6), 225.4 (C-7)

MS (70 eV): m/z (%)= 178 (17, M⁺), 163 (8), 150 (53), 135 (100), 121 (27), 109 (95), 108 (26), 107 (36), 96 (56), 95 (23), 94 (22), 93 (28), 91 (16), 81 (31), 77 (15), 67 (20), 55 (18), 41 (17)

HRMS: 178 [M]⁺

ber.: 178.1357 gef.: 178.1360

7.3.6 (1*R*,2*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan-7-ol 72

In einem 25 ml Zweihalskolben wurden 42 mg (1.1 mmol) Lithiumaluminiumhydrid zu 7 ml abs. Diethylether gegeben. Die Suspension wurde auf 0°C gekühlt und langsam mit 0.10 g (0.56 mmol) Keton **8** gelöst in 0.5 ml abs. Diethylether versetzt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch auf 0°C gekühlt und die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 4 ml Wasser beendet. Das

Hydrolyseprodukt wurde 15 min. bei Raumtemperatur gerührt und anschließend die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde mit 1 N Salzsäure angesäuert und nachfolgend dreimal mit 10 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittel am Rotationsverdampfer wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an 20 g Kieselgel mit Petrolether/ Diethylether 5:1 gereinigt. Es wurden 90 mg (0.50 mmol, 89 %) Alkohol **72** als farblose Kristalle erhalten.

Physikalische Daten:

R_f(Petrolether/Diethylether = 5:1): 0.21

Smp.: 76°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 1.11 (s, 3H, 11-H₃), 1.15 (d, J=7.0Hz, 3H, 12-H₃), 1.24-1.42 (m, 2H, 3-H₂, 4-H₂), 1.47-1.56 (m, 1H, 3-H₂), 1.76-1.93 (m, 5H, 4-H₂, 9-H₂, 10-H₂), 2.01 (ddd, J₁=6.5Hz, J₂=9.4Hz, J₃=9.5Hz, 1H, 2-H), 2.23-2.34 (m, 1H, 5-H), 2.41-2.46 (m, 1H, 8-H), 2.51 (ddd, J₁=J₂=6.5Hz, J₃=9.4Hz, 1H, 6-H), 4.16 (dd, J₁=8.2Hz, J₂=9.2Hz, 1H, 7-H)

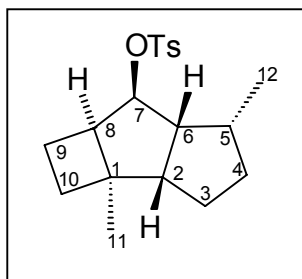
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 12.0 (C-9), 16.8 (C-12), 23.4 (C-11), 26.5 (C-3), 32.2 (C-4), 33.9 (C-10), 35.6 (C-5), 44.7 (C-1), 48.2 (C-8), 55.6 (C-2), 55.9 (C-6), 73.6 (C-7)

MS (70 eV): m/z (%)= 180 (0, M⁺), 162 (1), 152 (12), 147 (5), 138 (11), 137 (100), 123 (5), 119 (4), 109 (14), 107 (6), 95 (13), 91 (8), 81 (22), 79 (11), 67 (10), 57 (49, 55 (10), 41 (13)

HRMS: 162 [M-H₂O]⁺

ber.: 162.1408 gef.: 162.1408

7.3.7 (1*R*,2*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-7-yl-*p*-toluolsulfonat **73**



Bei 0°C wurden 5 mg (0.25 mmol) Alkohol **72** in 3 ml Pyridin vorgelegt. Unter Rühren wurden 238 mg (1.2 mmol) Tosylchlorid zugegeben. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde durch Zugabe von 5 ml Wasser und 10 ml Dichlormethan die Reaktion beendet. Die wässrige Phase wurde mit 2 N Salzsäure angesäuert und nach Phasentrennung dreimal mit je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 30 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde an 10 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 20:1 gereinigt. Es wurden 77 mg (0.23 mmol, 92%) Tosylat **73** als farblose Kristalle erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 20:1): 0.26

$[\alpha]_D^{20} = -39.3$ (c=1.73; CHCl₃)

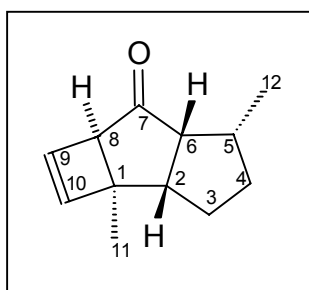
Smp.: 83°C

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 0.99 (d, J=7.1Hz, 3H, 12-H₃), 1.06 (s, 3H, 11-H₃), 1.19-1.37 (m, 3H, 3-H₂, 4-H₂), 1.45-1.58 (m, 2H, 9-H₂, 10-H₂), 1.68-1.75 (m, 2H, 4-H₂, 9-H₂), 1.76-1.85 (m, 1H, 10-H₂), 2.00 (ddd, J₁=6.9Hz, J₂=9.3Hz, J₃=9.5Hz, 1H, 2-H), 2.19-2.30 (m, 1H, 5-H), 2.38 (ddd, J₁=3.4Hz, J₂=7.9Hz, J₃=8.0Hz, 1H, 8-H), 2.44 (s, 3H, Tosyl-CH₃), 2.84 (ddd, J₁=J₂=6.5Hz, J₃=9.3Hz, 1H, 6-H), 4.84 (dd, J₁=7.7Hz, J₂=9.2Hz, 1H, 7-H), 7.30 (d, J=8.0Hz, 2H, Tosyl-Ph), 7.76 (d, J=8.3Hz, 2H, Tosyl-Ph)

^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 12.6$ (C-9), 16.3 (C-12), 21.6 (Tosyl- CH_3), 23.2 (C-11), 26.2 (C-3), 31.9 (C-4), 33.3 (C-10), 35.5 (C-5), 44.7 (C-1), 46.1 (C-8), 53.3 (C-2), 54.4 (C-6), 83.9 (C-7), 127.8, 129.5, 134.5, 144.3 (Tosyl-Ph)

MS (70 eV): m/z (%) = 334 (15, M^+), 224 (22), 179 (81), 162 (100), 155 (35), 147 (33), 133 (14), 119 (31), 105 (41), 91 (79), 81 (90), 67 (23), 55 (25), 44 (66)

7.3.8 (1*S*,2*S*,5*R*,6*R*,8*R*)-1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-9-en-7-on 10



In einem Photoreaktor aus Pyrex-Glas wurden 580 mg (3.86 mmol) Enon **11** und 6 ml (77.5 mmol) *trans*-1,2-Dichlorethylen in 150 ml abs. Dichlormethan gelöst und 15 min. im Stickstoffstrom entgast. Anschließend wurde mit einer 450 Watt Lampe 3 h bei 0°C bestrahlt. Die Lösung wurde am Rotationsverdampfer eingeeengt und man erhielt 1.1 g Dichloroverbindung **52** als Rohprodukt.

Das Rohprodukt wurde in 15 ml Chloroform gelöst und mit 2.1 ml (38.6 mmol) Ethylenglykol und 50 mg *p*-Toluolsulfonsäure versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h am Wasserabscheider gekocht und anschließend die Reaktion durch Zugabe von 15 ml ges. NaHCO_3 -Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde zweimal mit je 20 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 30 ml ges. NaCl-Lsg gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das erhaltene Ketal **53** ohne weiteren Reinigungsschritt umgesetzt.

In einen 100 ml Zweihalskolben wurden bei -40°C 30 ml Ammoniak einkondensiert und danach das rohe Ketal **53** gelöst in 2 ml abs. Diethylether langsam zugetropft. Nachfolgend wurden kleine Stückchen Natrium bis zur Blaufärbung der Lösung zugegeben. Nach weiteren 20 min. Rühren, wurde das Kältebad entfernt und der Ammoniak im Stickstoffstrom entfernt. Der Rückstand wurde in 50 ml Diethylether aufgenommen, mit 30 ml Wasser gewaschen und anschließend mit 2 N Salzsäure versetzt. Nach 20 h rühren wurden die Phasen getrennt und die organische Phase

mit 30 ml ges. NaHCO₃-Lösung und 30 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 10:1 gereinigt. Es wurden 370 mg (2.10 mmol, 55 %) ungesättigtes Keton **10** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 10:1): 0.24

[α]²⁰_D = -721.9 (c=0.69; CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 1.13 (d, J=7.2Hz, 3H, 12-H₃), 1.24-1.34 (m, 1H, 4-H₂), 1.32 (s, 3H, 11-H₃), 1.50-1.60 (m, 1H, 3-H₂), 1.65-1.81 (m, 2H, 3-H₂, 4-H₂), 2.26-2.37 (m, 1H, 5-H), 2.52 (q, J=8.1Hz, 1H, 2-H), 2.90 (s, 1H, 8-H), 3.18 (dd, J₁=J₂=8.3Hz, 1H, 6-H), 6.07 (dd, J₁=1.0Hz, J₂=2.6Hz, 1H, 9-H), 6.40 (dd, J₁=0.4Hz, J₂=2.6Hz, 1H, 10-H)

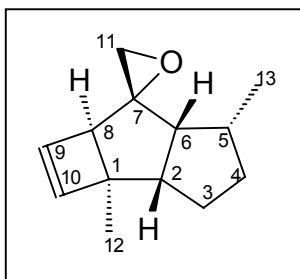
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 16.4 (C-12), 19.0 (C-11), 27.2 (C-3), 34.7 (C-4), 37.2 (C-5), 46.0 (C-2), 51.7 (C-1), 55.3 (C-6), 62.6 (C-8), 133.9 (C-9), 149.8 (C-10), 218.3 (C-7)

MS (70 eV): m/z (%)= 176 (42, M⁺), 161 (59), 147 (37), 133 (52), 121 (59), 105 (66), 91 (100), 81 (26), 77 (29), 65 (18), 55 (10), 39 (2)

HRMS: 176 [M]⁺

ber.: 176.1201 gef.: 176.1210

7.3.9 (1*S*,2*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*R*)-1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-9-en-7-spiro-oxiran **9**



Zu einer Suspension von 376 mg (1,71 mmol) Trimethylsulfoxoniumiodid in 5 ml abs. DMSO wurden 68 mg (1,71 mmol) Natriumhydrid gegeben. Nach 15 min. Rühren bei Raumtemperatur wurden 100 mg (0,57 mmol) Keton **10** gelöst in 0,5 ml abs. DMSO zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde 5 d bei Raumtemperatur gerührt und die Reaktion durch Zugabe von 10 ml Wasser und 10 ml Pentan beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 ml Pentan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch an 10 g desaktiviertem Kieselgel mit Pentan/Diethylether 40:1 gereinigt. Es wurden 84 mg (0,44 mmol, 78 %) Epoxid **9** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Pentan/Diethylether = 40:1): 0.29

$[\alpha]_D^{20} = -121.9$ ($c=1.11$; CHCl_3)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 0.94$ (d, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, 13- H_3), 1.27 (s, 3H, 12- H_3), 1.60-1.73 (m, 3H, 3- H_2 , 4- H_2), 1.77-1.86 (m, 1H, 4- H_2), 2.14-2.27 (m, 2H, 2-H, 5-H), 2.40 (s, 1H, 8-H), 2.59 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H, 11- H_2), 2.77 (d, $J=4.7\text{Hz}$, 1H, 11- H_2), 2.84 (dd, $J_1=J_2=6.0\text{Hz}$, 1H, 6-H), 6.00 (dd, $J_1=0.6\text{Hz}$, $J_2=2.8\text{Hz}$, 1H, 9-H), 6.13 (dd, $J_1=0.9\text{Hz}$, $J_2=2.8\text{Hz}$, 1H, 10-H)

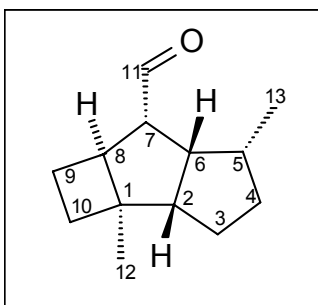
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.7$ (C-13), 18.9 (C-12), 26.0 (C-3), 33.1 (C-4), 36.7 (C-5), 46.8 (C-11), 48.1 (C-6), 50.3 (C-2), 55.4 (C-1), 61.7 (C-8), 65.1 (C-7), 133.7 (C-9), 146.8 (C-10)

MS (70 eV): m/z (%) = 190 (0.6, M⁺), 189 (4), 175 (33), 159 (11), 145 (76), 133 (33), 117 (84), 105 (100), 91 (50), 77 (23), 65 (12), 53 (9), 41 (16)

HRMS: 190 [M]⁺

ber.: 190.1357 gef.: 190.1354

7.3.10 (1*S*,2*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*R*)-1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan-7-carbaldehyd **58**

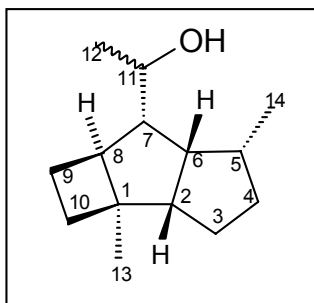


In 3 ml trockenem Diethylether wurden 80 mg (0.42 mmol) Epoxid **9** gelöst und mit einer Spatelspitze Katalysator 10% Pd/C versetzt. Nach 2 h Hydrieren bei Raumtemperatur wurde der Katalysator durch Filtration entfernt. Das Filtrat wurde eingeeengt und das Rohprodukt an 5 g desaktivierten Kieselgel chromatographisch mit Pentan/Diethylether 20:1 gereinigt. Es wurden 59 mg (0.31 mmol, 75 %) Aldehyd **58** als Diastereomerengemisch an C-7 in einem Verhältnis (7*R*)-**58** zu (7*S*)-**58** von 4:1 erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Pentan/Diethylether = 20:1): 0.25

MS (70 eV): m/z (%) = 192 (1.3, M⁺), 164 (5), 163 (25), 149 (8), 135 (100), 107 (48), 93 (40), 81 (36), 67 (14), 55 (18), 41 (19)

7.3.11 (1*S*,1'(*R/S*),2*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*R*)-1'-(1,5-Dimethyltricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-7-yl)ethanol 59

Bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ wurden 65 mg (0.34 mmol) Aldehyd **58** in 2 ml abs. THF gelöst und langsam mit 0.42 ml (0.68 mmol) Methyllithium (1.6 M in Diethylether) versetzt. Die Reaktionslösung wurde 1 h bei $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ und anschließend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurden vorsichtig 4 ml Wasser zugegeben. Die abgetrennte wässrige Phase wurde dreimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an 5 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 5:1 gereinigt. Es konnten die beiden an C-7 diastereomeren Alkohole getrennt werden. Dabei wurden 16 mg (0.08 mmol, 23 %) des erwünschten Alkohols (7*S*)-**59** und 50 mg (0.24 mmol, 71 %) des Alkohols (7*R*)-**59** erhalten.

Physikalische Daten des Alkohols (7*S*)-59:

R_f (Petrolether/Diethylether = 5:1): 0.28

Keine NMR Daten, da Isomerengemisch an C-11

MS (70 eV): m/z (%) = 208 (0.4, M^+), 190 (6), 180 (1.3), 163 (13), 149 (9), 148 (9), 147 (9), 135 (100), 121 (17), 107 (59), 93 (46), 81 (37), 77 (16), 67 (15), 55 (17), 45 (13), 43 (15), 41 (16)

HRMS: 208 $[M-H_2O]^+$

ber.: 190.1722 gef.: 190.1726

Physikalische Daten des Alkohols (7*R*)-**59**:

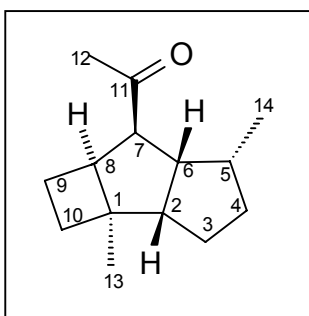
R_f (Petrolether/Diethylether = 5:1): 0.20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 0.72 (d, J=7.2Hz, 3H, 14-H₃), 1.19 (s, 3H, 13-H₃), 1.27 (d, J=3.1Hz, 1H, OH), 1.32 (d, J=6.1, 3H, 12-H₃), 1.35-1.40 (m, 1H, 4-H₂), 1.46-1.50 (m, 1H, 9-H₂), 1.52-1.61 (m, 3H, 3-H₂, 4-H₂), 1.74-1.80 (m, 1H, 10-H₂), 1.94-2.06 (m, 3H, 5-H, 8-H, 10-H₂), 2.14-2.28 (m, 2H, 7-H, 9-H₂), 2.31-2.39 (m, 1H, 2-H), 2.59 (ddd, J₁=J₂=7.1Hz, J₃=9.1Hz, 1H, 6-H), 4.07-4.12 (m, 1H, 11-H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 17.6 (C-14), 21.2 (C-13), 22.7 (C-9), 23.8 (C-12), 24.6 (C-3), 34.8 (C-5), 36.9 (C-4), 37.4 (C-10), 48.5 (C-1), 51.1 (C-8), 54.1 (C-2), 55.8 (C-6), 57.5 (C-7), 70.6 (C-11)

MS (70 eV): m/z (%)= 208 (0.4, M⁺), 190 (5), 180 (4), 163 (11), 149 (6), 148 (6), 147 (7), 135 (100), 121 (18), 107 (56), 93 (48), 81 (43), 67 (16), 55 (17), 45 (14), 43 (19), 41 (17)

7.3.12 (1*R*,2*S*,5*R*,6*R*,7*S*,8*S*)-1'-(1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-7-yl)ethanon **60**



In 1 ml abs. Dichlormethan wurden 41 mg (0.11 mmol) Pyridiniumdichromat und 10 mg zerstoßenes Molekularsieb vorgelegt. Nachfolgend wurden 14 mg (0.07 mmol) Alkohol (7*S*)-**59** gelöst in 0.3 ml abs. Dichlormethan zugegeben und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand durch Säulenchromatographie an 5 g Kieselgel mit Pentan/Diethylether 20:1 gereinigt. Es wurden 13 mg (0.06 mmol, 95 %) Keton (7*S*)-**60** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Pentan/Diethylether = 20:1): 0.35

[α]²⁰_D = +42.8 (c=0.98; CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ[ppm]= 0.64 (d, J=6.9Hz, 3H, 14-H₃), 0.79 (s, 3H, 13-H₃), 0.81-0.96 (m, 2H, 3-H₂, 4-H₂), 1.09-1.17 (m, 1H, 3-H₂), 1.23-1.52 (m, 5H, 4-H₂, 9-H₂, 10-H₂), 1.46 (s, 3H, 12-H₃), 1.61-1.68 (m, 1H, 2-H), 1.86-1.95 (m, 1H, 5-H), 1.98-2.03 (m, 1H, 8-H), 2.30 (dd, J₁=10.7Hz, J₂=8.0Hz, 1H, 7-H), 3.14 (ddd, J₁=J₂=6.5Hz, J₃=10.8Hz, 6-H)

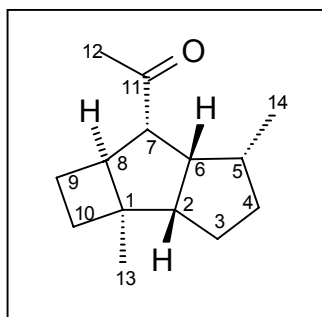
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ[ppm]= 15.6 (C-9), 17.7 (C-14), 23.3 (C-13), 26.3 (C-3), 29.7 (C-12), 32.6 (C-4), 33.2 (C-10), 36.1 (C-5), 47.0 (C-8), 47.4 (C-1), 50.0 (C-6), 55.1 (C-7), 56.9 (C-2), 206.3 (C-11)

MS (70 eV): m/z (%) = 206 (4, M⁺), 19 (4), 178 (7), 163 (22), 149 (8), 148 (22), 135 (100), 121 (13), 107 (56), 93 (42), 81 (24), 67 (11), 55 (14), 43 (38), 41 (14)

HRMS: 206 [M]⁺

ber.: 206.1671 gef.: 206.1665

7.3.13 (1*R*,2*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*S*)-1'-(1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-7-yl)ethanon **60**



Versuchsdurchführung siehe 7.3.12.

Ansatz: 45 mg (0.22 mmol) Alkohol (7*R*)-**59**

124 mg (0.33 mmol) PDC

Ausbeute: 43 mg (0.21 mmol, 95 %) Keton (7*R*)-**60**

Physikalische Daten:

R_f (Pentan/Diethylether = 20:1): 0.24

[α]²⁰_D = -28.8 (c=1.51; CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ[ppm]= 0.33 (d, J=7.2Hz, 3H, 14-H₃), 0.81 (s, 3H, 13-H₃), 0.96-1.06 (m, 2H, 4-H₂, 9-H₂), 1.13-1.34 (m, 3H, 3-H₂, 4-H₂), 1.36-1.49 (m, 2H, 10-H₂), 1.61 (s, 3H, 12-H₃), 1.77-1.85 (m, 1H, 9-H₂), 1.86-1.93 (m, 2H, 2-H, 5-H), 2.09-2.14 (m, 1H, 8-H), 2.42 (dd, J₁=J₂=8.1Hz, 1H, 7-H), 2.53 (ddd, J₁=J₂=6.8Hz, J₃=8.1Hz 1H, 6-H)

¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ[ppm]= 16.3 (C-14), 21.3 (C-13), 22.5 (C-9), 25.6 (C-3), 29.4 (C-12), 35.9 (C-5), 36.0 (C-4), 36.6 (C-10), 47.7 (C-1), 48.7 (C-8), 55.2 (C-6), 55.3 (C-2), 62.5 (C-7), 207.3 (C-11)

MS (70 eV): m/z (%)= 206 (5, M⁺), 191 (5), 178 (4), 178 (4), 177 (4), 163 (73), 149 (15), 148 (20), 135 (100), 121 (16), 107 (62), 93 (49), 81 (38), 67 (139), 55 (18), 43 (51), 41 (18)

Isomerisierung zu Keton (7S)-60

Zu 40 mg (0.19 mmol) Keton (7R)-**60** in 0.5 ml abs. Methanol wurden 0.44 ml (0.19 mmol) Natriummethanolat-Lösung gegeben und 30 min. gekocht. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in ein Gemisch aus je 10 ml ges. NH₄Cl-Lösung und Diethylether gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 8 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an 10 g Kieselgel

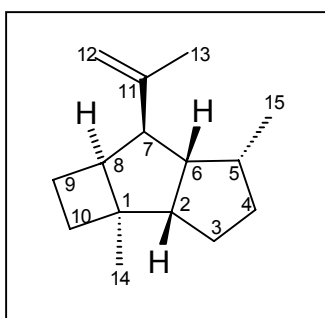
mit Pentan/Diethylether 20:1 gereinigt. Es wurden 37 mg (0.18 mmol, 94%) Keton (7*S*)-**60** erhalten.

7.3.14 (-)-Kelsoen *ent*-2

Darstellung des Reagenzes Dicyclopentadienyl-dimethyl-titan **64**

In einem 50 ml Zweihalskolben wurden unter Argonatmosphäre 0.96 g (3.74 mmol) Dicyclopentadienyl-titandichlorid in 20 ml abs. Diethylether vorgelegt. Unter Rühren bei 10-15°C und Vermeidung von Lichteinwirkung wurden langsam 4.7 ml (7.48 mmol) Methyllithium (1.6 M in Diethylether) zugetropft. Nach kurzem Nachrühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von Eiswasser beendet. Die orange gefärbte Lösung wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde bei tiefer Temperatur im Vakuum eingeeengt. Der orangefarbene kristalline Rückstand wurde in 20 ml Pentan gelöst und durch langsames Abkühlen auf -78°C erhielt man Dimethyltitanocen **64** in langen Nadeln, welche bei -78°C im Dunkeln aufbewahrt wurden.

Umsetzung mit Keton **60**



Unter Argonatmosphäre und Lichtausschluss wurden 27.3 mg (0.13 mmol) Dimethyltitanocen in 1 ml abs. THF gelöst, mit 9.0 mg (0.04 mmol) Keton **60** versetzt und 3 d bei 65°C gerührt. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Gemisch mit 2 ml Pentan verdünnt und der gebildete gelbe Niederschlag abfiltriert. Das Filtrat wurde eingeeengt und der Rückstand durch Säulenchromatographie an 2 g Kieselgel mit Pentan gereinigt. Man erhielt 7.0 mg (0.03 mmol, 79%) (-)-Kelsoen *ent*-2 als farblose Flüssigkeit.

Physikalische Daten:

$[\alpha]_D^{20} = -78.3$ ($c=0.31$; CHCl_3)

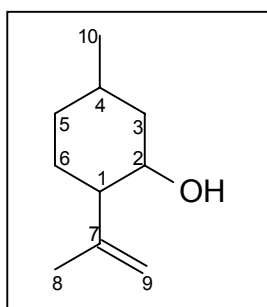
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 0.90$ (d, $J=7.0\text{Hz}$, 3H, 15- H_3), 1.16 (s, 3H, 14- H_3), 1.28-1.42 (m, 2H, 3- H_2 , 4- H_2), 1.46-1.56 (m, 2H, 3- H_2 , 9- H_2), 1.61 (br s, 13- H_3), 1.63-1.80 (m, 4H, 4- H_2 , 9- H_2 , 10- H_2), 2.05-2.11 (m, 1H, 2-H), 2.21-2.32 (m, 1H, 5-H), 2.35-2.43 (m, 2H, 7-H, 8-H), 2.86 (ddd, $J_1=J_2=6.6\text{Hz}$, $J_3=10.3\text{Hz}$, 1H, 6-H), 4.80 (br s, 1H, 12- H_2), 4.87 (br s, 1H, 12- H_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.6$ (C-9), 17.7 (C-15), 23.5 (C-14), 24.1 (C-13), 26.0 (C-3), 33.0 (C-10), 33.2 (C-4), 36.3 (C-5), 45.7 (C-1), 47.5 (C-8), 48.1 (C-7), 49.9 (C-6), 57.8 (C-2), 109.8 (C-12), 145.6 (C-11)

MS (70 eV): m/z (%) = 204 (1, M^+), 176 (74), 161 (30), 149 (3), 147 (17), 135 (100), 133 (239), 122 (219, 119 (29), 107 (30), 105 (36), 93 (35), 91 (34), 81 (23), 79 (32), 77 (22), 67 (15), 55 (16), 53 (12), 41 (25)

HRMS: 204 $[\text{M}]^+$

ber.: 204.1878 gef.: 204.1875

7.3.15 *rac*-Isopulegol 70

In 60 ml abs. Diethylether und 300 ml abs. Dichlormethan wurden 2.7 g (0.02 mol) trockenes Zinkchlorid vorgelegt und auf -78°C gekühlt. In einem zweiten Kolben wurden 30.9 g (0.20 mol) *rac*-Citronellal **69** in 300 ml abs. Dichlormethan bei -78°C gelöst und auf einmal zu der Zinkchlorid-Lösung gegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur und weiteren

2 d Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion dreimal mit je 40 ml verdünnter Ammoniaklösung gewaschen. Die organische Phase wurde mit

Magnesiumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an 400 g Kieselgel mit Petrolether:Diethylether 5:1 gereinigt. Es wurden 27.4 g (0.18 mol, 89%) *rac*-Isopulegol **70** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

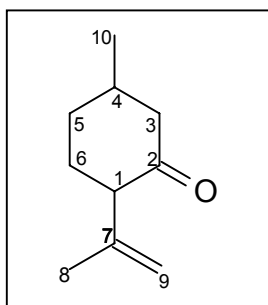
R_f (Petrolether/Diethylether = 5:1): 0.28

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 0.83-1.06 (m, 4H, 3- H_2 , 5- H_2 , 6- H_2), 0.94 (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H, 10- H_3), 1.18-1.66 (m, 2H, 4-H, 6- H_2), 1.71 (s, 3H, 8- H_3), 1.89 (s, 1H, -OH), 1.95-2.09 (m, 1H, 3- H_2), 3.40-3.53 (m, 1H, 2-H), 4.85-4.91 (m, 2H, 9- H_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 19.2 (C-8), 22.2 (C-10), 29.6 (C-6), 31.4 (C-4), 34.3 (C-5), 42.6 (C-3), 54.1 (C-1), 70.3 (C-2), 112.8 (C-9), 146.6 (C-7)

MS (70 eV): m/z (%)= 154 (18, M^+), 136 (50), 121 (97), 111 (54), 109 (40), 107 (32), 97 (42), 95 (75), 84 (71), 81 (100), 79 (41), 71 (85), 69 (90), 67 (91), 55 (69), 43 (36), 41 (73)

7.3.16 *rac*-Isopulegon **71**



In 300 ml trockenem Dichlormethan wurden 91.5 g (0.24 mol) Pyridiniumdichromat und 200 mg zerstoßenes Molekularsieb vorgelegt. Nachfolgend wurden 25.0 g (0.16 mol) *rac*-Isopulegol **70** gelöst in 50 ml trockenem Dichlormethan zugetropft und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Nach Be-

endigung der Reaktion wurde der feste Rückstand abfiltriert und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an 500 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 10:1

gereinigt. Es wurden 20.9 g (0.14 mol, 85%) *rac*-Isopulegon **71** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

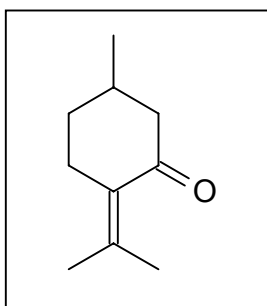
R_f (Petrolether/Diethylether = 10:1): 0.27

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 1.04 (d, 3H, $J=6.1\text{Hz}$, 10- H_3), 1.39-1.46 (m, 1H, 4-H), 1.75 (s, 3H, 8- H_3), 1.71-2.12 (m, 5H, 3- H_2 , 5- H_2 , 6- H_2), 2.37-2.44 (m, 1H, 3- H_2), 2.96 (dd, $J_1=5.2\text{Hz}$, $J_2=12.7\text{Hz}$, 1H, 1-H), 4.72 (s, 1H, 9- H_2), 4.93 (s, 1H, 9- H_2)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 21.3 (C-8), 22.3 (C-10), 31.1 (C-6), 33.8 (C-5), 35.3 (C-4), 50.5 (C-3), 57.7 (C-1), 112.8 (C-9), 143.5 (C-7), 210.1 (C-2)

MS (70 eV): m/z (%)= 152 (29, M^+), 137 (20), 123 (85), 109 (100), 93 (80), 81 (35), 67 (73), 53 (22), 41 (39)

7.3.17 *rac*-Pulegon *rac*-14

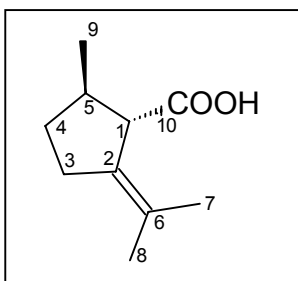


9.1 g (0.16 mol) Kaliumhydroxid wurden in 800 ml Ethanol gelöst und mit 20.5 g (0.13 mol) *rac*-Isopulegon **71** versetzt. Nach 1 d unter Rückfluss kochen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand in ein Gemisch aus 300 ml Diethylether und 100 ml 1 N Salzsäure gegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 100ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 300 ml Wasser gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand chromatographisch an 500 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 10:1 gereinigt. Man erhielt 16.6 g (0.11 mol, 81%) *rac*-Pulegon *rac*-14 als farblose Flüssigkeit.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 10:1): 0.27

MS (70 eV): m/z (%)= 152 (94, M⁺), 137 (31), 123 (3), 109 (53), 95 (18), 81 (100), 67 (65), 53 (14), 41 (26)

7.3.18 *trans* (R)-Pulegonsäure 16

Versuchsdurchführung siehe 7.3.1.

Ansatz: 28.1g (0.185 mol) (*R*)-Pulegon **14**

9.5 ml (0.185 mol) Brom

700 ml 0.8 N KOH

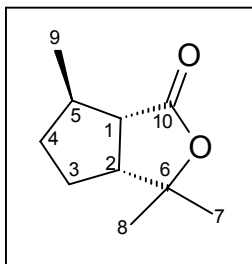
Ausbeute: 7.5 g (44.6 mmol, 24%) *trans*-Pulegonsäure **16**

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Ethylacetat = 4:1): 0.28

¹H-NMR (200 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 1.06 (d, J=6.6Hz, 3H, 9-H₃), 1.28-1.35 (m, 2H, 3-H₂), 1.68, 1.71 (s, 6H, 7-H₃, 8-H₃), 2.00-2.08 (m, 1H, 4-H₂), 2.24-2.50 (m, 2H, 4-H₂, 5-H), 3.00 (d, J=5.2Hz, 1H, 1-H), 7.8 (bs, 1H, COOH)

¹³C-NMR (50 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 20.1 (C-9), 21.6, 21.9 (C-7, C-8), 30.7 (C-4), 34.1 (C-3), 41.2 (C-5), 55.9 (C-1), 127.1 (C-6), 134.2 (C-2), 182.6 (C-10)

7.3.19 (3aR,6aS,6R)-Hexahydro-3,3,6-trimethylcyclopenta[c]furan-1-on 19

Versuchsdurchführung siehe 7.3.2.

Ansatz: 5.9 g (35.0 mmol) *trans*-Pulegonsäure **16**

9.8 ml 10 N Salzsäure

Ausbeute: 4.7 g (28.0 mmol, 80%) Lacton **19**

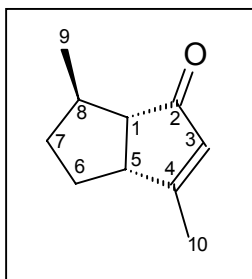
Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 5:1): 0.24

$^1\text{H-NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 1.15 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, 9- H_3), 1.18-1.98 (m, 4H, 3- H_2 , 4- H_2), 1.38, 1.39 (s, 6H, 7- H_3 , 8- H_3), 2.32-2.45 (m, 1H, 5-H), 2.51-2.64 (m, 1H, 2-H), 2.76 (dd, $J_1=4.1\text{Hz}$, $J_2=8.9\text{Hz}$, 1H, 1-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 21.2 (C-9), 23.6, 29.8 (C-7, C-8), 27.9, 35.4 (C-3, C-4), 38.2 (C-5), 50.2 (C-2), 53.8 (C-1), 84.1 (C-6), 180.5 (C-10)

MS (70 eV): m/z (%)= 168 (7, M^+), 153 (0.7), 125 (15), 124 (32), 112 (100), 109 (45), 97 (38), 82 (94), 67 (46), 55 (28), 41 (35),

7.3.20 (1S,5R,8R)-4,8-Dimethyl-bicyclo[3.3.0]oct-3-en-2-on 20

In einem 100 ml Zweihalskolben mit KPG-Rührer wurden 52.2 g Polyphosphorsäure vorgelegt und auf 100°C erwärmt. Anschließend wurden 4.37 g (26.0 mmol) Lacton **19** portionsweise zugegeben und 4 h bei 100°C gerührt. Nach Abkühlen wurde das Reaktionsgemisch auf Eis gegeben und die wässrige Phase dreimal mit je 200 ml Diethylether

extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden nacheinander mit 300 ml Wasser und 300 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit

Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels Kugelrohrdestillation unter Vakuum bei 100 °C destilliert. Es wurden 1.64 g (10.9 mmol, 42 %) Enon **20** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

$[\alpha]_D^{20} = +47.3$ (c=0.85; CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ[ppm]= 0.92 (d, J=6.8Hz, 3H, 9-H₃), 0.99-1.09 (m, 2H, 6-H₂, 7-H₂), 1.32-1.41 (m, 1H, 7-H₂), 1.45-1.55 (m, 1H, 6-H₂), 1.49 (dd, J₁=J₂=1.1Hz, 1H, 10-H₃), 2.11-2.16 (m, 2H, 1-H, 8-H), 2.56-2.61 (m, 1H, 5-H), 5.61 (q, J=1.2Hz, 1H, 3-H)

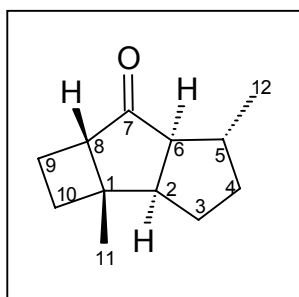
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ[ppm]= 17.0 (C-9), 20.3 (C-10), 27.0 (C-6), 33.4 (C-7), 37.0 (C-8), 49.8 (C-5), 59.2(C-1), 129.9 (C-3), 178.1 (C-4), 209.4 (C-2)

MS (70 eV): m/z (%)= 150 (94, M⁺), 135 (77), 122 (68), 108 (100), 96 (35), 91 (38), 79 (73), 67 (25), 53 (15), 39 (39)

HRMS: 150 [M]⁺

ber.: 150.1044 gef.: 150.1044

7.3.21 (1S,2R,5R,6S,8S)-1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan-7-on **30**



Versuchsdurchführung siehe 7.3.5.

Ansatz: 1.1 g (7.3 mmol) Enon **20**

Ausbeute: 0.90 g (5.0 mmol, 69 %) Keton **30**

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 5:1): 0.42

¹H-NMR (400 MHz, C₆D₆): δ [ppm]= 0.41-0.52 (m, 1H, 3-H₂), 0.62-0.71 (m, 1H, 4-H₂), 0.72 (s, 3H, 11-H₃), 0.87 (d, J=6.9Hz, 3H, 12-H₃), 1.11-1.18 (m, 1H, 3-H₂), 1.31-1.42 (m, 2H, 9-H₂, 10-H₂), 1.47-1.53 (m, 2H, 4-H₂, 10-H₂), 1.69-1.76 (m, 1H, 2-H), 1.82-1.92 (m, 1H, 9-H₂), 1.93-2.00 (m, 1H, 8-H), 2.10-2.19 (m, 1H, 5-H), 2.22 (dd, J₁=4.1Hz, J₂=8.2Hz, 1H, 6-H)

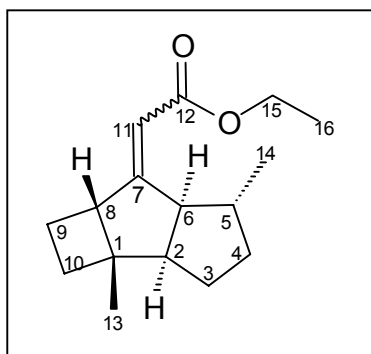
¹³C-NMR (100 MHz, C₆D₆): δ [ppm]= 18.8 (C-9), 21.7 (C-11), 22.4 (C-12), 29.4 (C-3), 32.7 (C-10), 36.0 (C-4), 37.1 (C-5), 42.3 (C-1), 49.9 (C-8), 52.6 (C-2), 61.1 (C-6), 222.0 (C-7)

MS (70 eV): m/z (%)= 178 (8, M⁺) 163 (4), 150 (37), 135 (100), 122 (26), 109 (24), 108 (41), 107 (34), 96 (17), 95 (22), 94 (25), 93 (26), 91 (15), 81 (29), 79 (26), 67 (19), 55 (19), 41 (15)

HRMS: 178 [M]⁺

ber.: 178.1357 gef.: 178.1352

7.3.22 (1S,2R,5R,6S,8S)-(1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-7-yliden)-essigsäureethylester 36



Zu der Suspension aus 0.41 g (10.4 mmol) Natriumhydrid (60%ig in Parafin) in 15 ml abs. Dimethoxyethan wurden bei 0°C 2.1 ml (10.8 mmol) Triethylphosphonoacetat zugetropft. Nach 15 min. Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionslösung erneut auf 0°C gekühlt und mit 0.64 g (3.6 mmol) Keton **30** gelöst in 2 ml abs.

Dimethoxyethan langsam versetzt. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 12 h unter Rückfluß gekocht. Nach Abkühlen wurde die Reaktion durch Zugabe von 15 ml Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 50 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde chromatographisch an 50 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 40:1 gereinigt und die gebildeten *cis*- und *trans*- α,β -ungesättigten Ester **36** getrennt. Es wurden 0.82 g (3.3 mmol, 91 %) des Ester **36** mit einem (*E/Z*)-Verhältnis von 2:1 erhalten.

Physikalische Daten der *trans*-Verbindung **36:**

R_f (Petrolether/Diethylether = 40:1): 0.26

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 0.98-1.05 (m, 1H, 3- H_2), 1.06-1.14 (m, 1H, 4- H_2), 1.16 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, 14- H_3), 1.20 (s, 3H, 13- H_3), 1.26 (t, $J=7.1\text{Hz}$, 3H, 16- H_3), 1.51-1.59 (m, 2H, 3- H_2 , 9- H_2), 1.64-1.70 (m, 1H, 10- H_2), 1.80-1.92 (m, 2H, 4- H_2 , 10- H_2), 2.00-2.10 (m, 1H, 5-H), 2.16-2.23 (m, 1H, 2-H), 2.50-2.67 (m 1H, 9- H_2), 2.98-3.02 (m, 1H, 6-H), 3.37-3.42 (m, 1H, 8-H), 4.07-4.20 (m, 2H, 15- H_2), 5.89 (dd, $J_1=J_2=1.9\text{Hz}$, 1H, 11-H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 14.3 (C-16), 21.7 (C-13), 22.4 (C-14), 23.2 (C-9), 28.6 (C-3), 32.0 (C-10), 36.2 (C-4), 41.7 (C-5), 46.4 (C-1), 49.1 (C-8), 55.0 (C-2), 59.3 (C-15), 59.9 (C-6), 111.7 (C-7), 166.6 (C-11), 179.0 (C-12)

MS (70 eV): m/z (%)= 248 (66, M^+), 233 (90), 220 (54), 202 (78), 191 (52), 187 (99), 175 (77), 166 (20), 159 (69), 145 (71), 133 (98), 119 (71), 105 (97), 91 (100), 83 (13), 77 (53), 65 (26), 55 (36), 41 (39)

HRMS: 248 $[\text{M}]^+$

ber.: 248.1776 gef.: 248.1779

Physikalische Daten der *cis*-Verbindung 36:

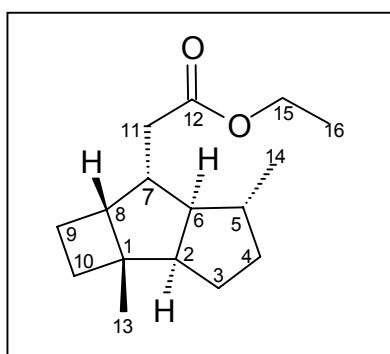
R_f (Petrolether/Diethylether = 40:1): 0.37

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 1.11 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, 14- H_3), 1.19 (s, 3H, 13- H_3), 1.21-1.26 (m, 1H, 4- H_2), 1.29 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H, 16- H_3), 1.48-1.59 (m, 3H, 3- H_2 , 4- H_2 , 9- H_2), 1.61-1.70 (m, 2H, 3- H_2 , 10- H_2), 1.76-1.87 (m, 2H, 5- H , 10- H_2), 2.30-2.35 (m, 1H, 2- H), 2.37-2.46 (m, 1H, 9- H_2), 2.67-2.70 (m, 1H, 8- H), 3.63-3.67 (ddd, $J=1.9\text{Hz}$, $J_2=J_3=4.4\text{Hz}$), 4.09-4.23 (m, 2H, 15- H_2), 5.67 (dd, $J_1=J_2=1.9\text{Hz}$, 1H, 11- H)

$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 14.3 (C-16), 21.2 (C-14), 21.4 (C-13), 25.4 (C-9), 27.4 (C-3), 34.3 (C-10), 34.6 (C-4), 43.6 (C-5), 46.8 (C-1), 51.7 (C-8), 54.0 (C-2), 58.4 (C-6), 59.4 (C-15), 113.1 (C-7), 166.8 (C-11), 177.5 (C-12)

MS (70 eV): m/z (%)= 248 (100, M^+), 233 (35), 220 (51), 203 (44), 187 (37), 175 (47), 166 (52), 159 (41), 145 (42), 133 (72), 119 (50), 105 (69), 91 (70), 81 (29), 77 (37), 65 (19), 55 (27), 41 (28)

7.3.23 (1*S*,2*R*,5*R*,6*R*,7*R*,8*R*)-(1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0. $0^{2,6}$]dec-7-yl)essigsäureethylester 37



In 15 ml Methanol wurden 0.80 g (3.2 mmol) α,β -ungesättigter Ester **36** gelöst und mit einer Spatelspitze 10% Pd/C versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 15 h unter H_2 -Atmosphäre hydriert. Anschließend wurde der Katalysator abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das erhaltene Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an

50 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 40:1 gereinigt. Es wurden 0.75 g (3.0 mmol, 93 %) gesättigter Ester **37** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 40:1): 0.27

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 1.00 (d, J=6.9Hz, 3H, 14-H₃), 1.08-1.16 (m, 1H, 4-H₂), 1.13 (s, 3H, 13-H₃), 1.23 (t, J=6.9Hz, 3H, 16-H₃), 1.23-1.30 (m, 1H, 3-H₂), 1.52-1.68 (m, 3H, 3-H₂, 9-H₂, 10-H₂), 1.77-1.82 (m, 2H, 9-H₂, 10-H₂), 1.83-1.89 (m, 1H, 5-H), 1.95-2.12 (m, 4H, 2-H, 4-H₂, 6-H, 7-H), 2.25 (dd, J₁=9.8Hz, J₂=14.7Hz, 1H, 11-H₂), 2.36 (dd, J₁=4.9Hz, J₂=14.7Hz, 1H, 11-H₂), 2.36-2.42 (m, 1H, 8-H), 4.05-4.13 (m, 2H, 16-H₂)

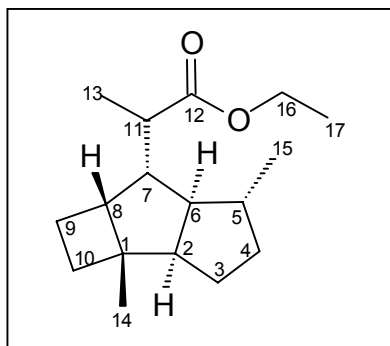
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 14.3 (C-9), 14.7 (C-16), 23.9 (C-13), 23.9 (C-14), 29.6 (C-3), 33.9 (C-10), 34.4 (C-11), 36.5 (C-4), 38.2 (C-5), 45.5 (C-7), 46.0 (C-1), 48.3 (C-8), 56.8 (C-2), 58.6 (C-6), 60.5 (C-15), 174.1 (C-12)

MS (70 eV): m/z (%)= 250 (3, M⁺), 222 (31), 205 (7), 193 (6), 176 (7), 162 (48), 148 (21), 147 (21), 135 (31), 134 (100), 121 (14), 119 (20), 107 (25), 105 (18), 93 (22), 91 (19), 81 (29), 67 (12), 55 (12), 41 (13)

HRMS: 250 [M]⁺

ber.: 250.1933 gef.: 250.1924

7.3.24 (1*S*,2*R*,2'*R*/*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*R*)-2'-(1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-7-yl)propionsäureethylester **38**



Zu einer Lösung aus 0.41 ml (2.9 mmol) Diisopropylamin in 30 ml abs. THF wurden bei -78°C 1.62 ml (2.6 mmol) *n*-Butyllithium (1.6 M in Hexan) zugetropft und 15 min gerührt. Anschließend wurden 0.60 g (2.4 mmol) Ester **37** in 5 ml abs. THF zugetropft und weitere 15 min. bei -78°C gerührt. Nachfolgend wurden 0.16 ml (2.6 mmol) Methyl-lithium zugegeben, 1 h bei -78°C und 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Beendigung der Reaktion wurden 30 ml Wasser zugegeben und die wässrige Phase dreimal mit je 30 ml Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde das Rohprodukt durch Säulenchromatographie an 50 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 40:1 gereinigt. Es wurden 0.61 g (2.3 mmol, 97 %) Ester **38** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 40:1): 0.33

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 0.94 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H, 15- H_3), 0.98 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, 13- H_3), 1.04-1.10 (m, 1H, 4- H_2), 1.13 (s, 3H, 14- H_3), 1.21-1.28 (m, 1H, 3- H_2), 1.29 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H, 17- H_3), 1.49-1.57 (m, 1H, 3- H_2), 1.59-1.89 (m, 5H, 5-H, 9- H_2 , 10- H_2), 1.91-1.97 (m, 2H, 4- H_2 , 7-H), 2.08-2.17 (m, 2H, 2-H, 6-H), 2.37-2.45 (m, 2H, 8-H, 11-H), 4.02-4.21 (m, 2H, 16- H_2)

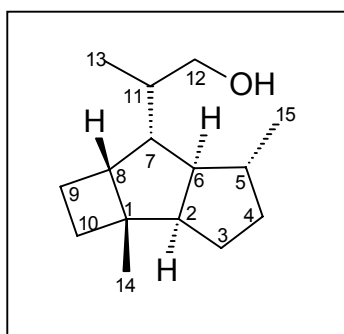
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}]$ = 13.9 (C-9), 14.1 (C-17), 17.2 (C-13), 23.2 (C-15), 23.5 (C-14), 29.1 (C-3), 33.1 (C-10), 35.7 (C-4), 37.3 (C-4), 41.2 (C-11), 44.3 (C-1), 47.6 (C-8), 50.7 (C-7), 57.0 (C-2), 57.6 (C-6), 60.0 (C-16), 177.4 (C-12)

MS (70 eV): m/z (%)= 264 (3, M⁺), 236 (10), 219 (3), 191 (5), 176 (1), 163 (23), 164 (25), 147 (9), 135 (100), 121 (10), 107 (28), 93 (20), 81 (18), 67 (8), 55 (9), 41 (8)

HRMS: 264 [M]⁺

ber.: 264.2089 gef.: 264.2094

7.3.25 (1*S*,2*R*,2'*R*/*S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*R*)-2'-(1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-7-yl)propanol **39**



Zu der Suspension von 45.5 mg (1.2 mmol) Lithiumaluminiumhydrid in 10 ml abs. Diethylether wurden bei 0°C 0.26 g (1.0 mmol) Ester **38** gelöst in 5 ml abs. Diethylether zugetropft. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch vorsichtige Zugabe von 10 ml Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand an 30 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 10:1 chromatographisch gereinigt. Es wurden 0.19 g (0.85 mmol, 87%) Alkohol **39** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 10:1): 0.21

[α]²⁰_D = +30.4 (c=0.91; CHCl₃)

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 0.85$ (d, $J=6.5\text{Hz}$, 3H, 13- H_3), 1.05 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H, 15- H_3), 1.08-1.15 (m, 1H, 4- H_2), 1.12 (s, 3H, 14- H_3), 1.19-1.25 (m, 1H, 3- H_2), 1.50-1.58 (m, 1H, 3- H_2), 1.61-1.74 (m, 5H, 7-H, 9- H_2 , 10- H_2 , 11-H), 1.78-1.93 (m, 2H, 5-H, 9- H_2), 1.94-2.01 (m, 1H, 4- H_2), 2.10-2.16 (m, 2H, 2-H, 6-H), 2.34-2.39 (m, 1H, 8-H), 3.52 (dd, $J_1=6.9\text{Hz}$, $J_2=10.3\text{Hz}$, 1H, 12- H_2), 3.78 (dd, $J_1=3.6\text{Hz}$, $J_2=10.3\text{Hz}$, 1H, 12- H_2)

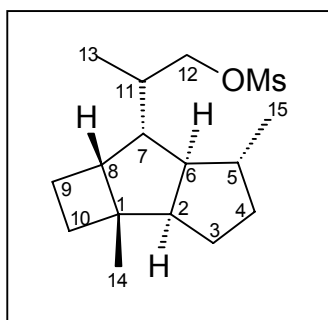
$^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 14.6$ (C-9), 16.5 (C-13), 23.2 (C-15), 23.5 (C-14), 29.4 (C-3), 33.1 (C-10), 36.1 (C-4), 37.9 (C-11), 38.8 (C-5), 44.7 (C-1), 48.4 (C-8), 49.9 (C-7), 57.1 (C-2), 57.6 (C-6), 67.2 (C-12)

MS (70 eV): m/z (%) = 222 (0.9, M^+), 194 (16), 191 (5), 163 (15), 149 (7), 135 (100), 121 (9), 107 (34), 93 (29), 81 (23), 67 (11), 55 (12), 41 (12)

HRMS: 222 $[\text{M}]^+$

ber.: 222.1983 gef.: 222.1991

7.3.26 (1*S*,2*R*,2'*R/S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*R*)-2'-(1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-7-yl)propyl-methansulfonat 43



Bei 0°C wurden 42 mg (0.19 mmol) Alkohol **39** in 10 ml Dichlormethan vorgelegt. Unter Rühren wurden nacheinander 0.05 ml (0.34 mmol) Triethylamin und 0.02 ml (0.26 mmol) Methansulfonsäurechlorid zugegeben. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 ml Wasser beendet.

Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 20 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an 10 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 10:1

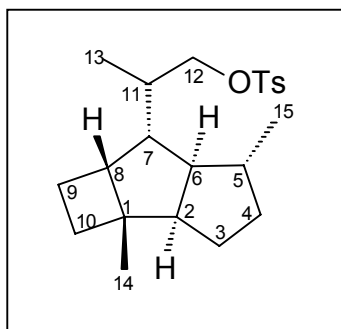
gereinigt. Es wurden 50 mg (0.17 mmol, 88%) Mesylat **43** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 10:1): 0.30

MS (70 eV): m/z (%) = 300 (1, M^+), 272 (3), 189 (3), 176 (28), 162 (19), 147 (10), 135 (100), 121 (20), 119 (119), 107 (39), 93 (35), 79 (32), 67 (13), 55 (13), 44 (12)

7.3.27 (1*S*,2*R*,2'*R/S*,5*R*,6*R*,7*R*,8*R*)-2'-(1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-7-yl)propyl-*p*-toluolsulfonat



In 50 ml Dichlormethan wurden 0.11 g (0.5 mmol) Alkohol **39** gelöst. Unter Rühren bei 0°C wurden nacheinander 0.16 ml (4.0 mmol) Pyridin und 0.19 g (1.0 mmol) *p*-Toluolsulfonsäurechlorid zugefügt. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurden 5 ml Wasser zugegeben und mit 2 N Salzsäure angesäuert. Die abgetrennte wässrige Phase wurde zweimal mit je 10

ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden mit 20 ml ges. NaCl-Lösung gewaschen. Man trocknete mit Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Nach Säulenchromatographie an 20 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 10:1 wurden 0.16 g (0.4 mmol, 85 %) Tosylat als farblose Flüssigkeit erhalten.

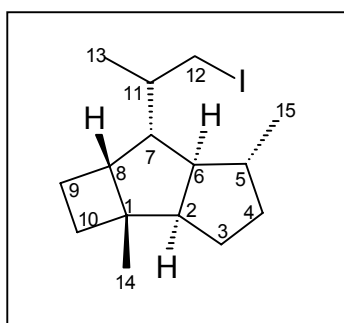
Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 10:1): 0.32

$[\alpha]_D^{20} = -4.9$ ($c=1.06$; CHCl_3)

MS (70 eV): m/z (%) = 376 (5, M⁺), 335 (2), 204 (11), 189 (6), 176 (100), 162 (19), 161 (30), 147 (13), 135 (57), 134 (8), 121 (15), 107 (329, 91 (41), 81 (24), 67 (12), 55 (13), 41 (10)

7.3.28 (1S,2R,2'R/S,5R,6R,7R,8R)-7-(2'-Iod-1methylethyl)-(1,5-dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan 44



In 5 ml abs. THF wurden 0.11 g (0.29 mmol) Tosylat gelöst. Unter Rühren bei 0°C wurden 0.14 g (1.1 mmol) Lithiumiodid zugegeben. Nach 12 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 3 ml ges. NH₄Cl-Lösung und 1 ml 5%iger Thiosulfat-lösung beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit je 10 ml Wasser und ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat entfernte man das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wurde durch Säulenchromatographie an 15 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 20:1 gereinigt. Es wurden 78.9 mg (0.26 mmol, 89 %) Iodid **44** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 20:1): 0.21

$[\alpha]_D^{20} = -7.7$ (c=1.10; CHCl₃)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm] = 0.87 (d, J=6.3Hz, 3H, 13-H₃), 1.05 (d, J=6.7Hz, 3H, 15-H₃), 1.10-1.18 (m, 1H, 4-H₂), 1.12 (s, 3H, 14-H₃), 1.20-1.33 (m, 1H, 3-H₂), 1.47-1.57 (m, 2H, 3-H₂, 11-H), 1.58-1.62 (m, 1H, 7-H), 1.63-1.70 (m, 2H, 9-H₂, 10-H₂), 1.71-1.76 (m, 1H, 10-H₂), 1.83-1.90 (m, 1H, 9-H₂), 1.96-2.02 (m, 1H, 4-H₂), 2.03-2.10 (m, 2H, 5-H, 6-H), 2.15 (ddd, J₁=J₂=7.2Hz, J₃=10.9Hz, 1H, 2-

H), 2.35-2.40 (m, 1H, 8-H), 3.18 (dd, $J_1=6.9\text{Hz}$, $J_2=9.5\text{Hz}$, 1H, 12-H₂), 3.55 (dd, $J_1=3.3\text{Hz}$, $J_2=9.5\text{Hz}$, 1H, 12-H₂)

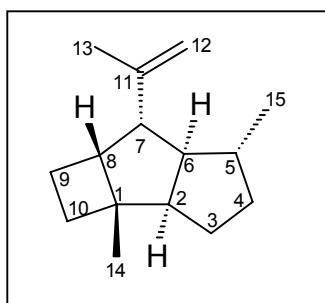
^{13}C -NMR (100 MHz, CDCl_3): $\delta[\text{ppm}] = 15.1$ (C-9), 19.5 (C-12), 21.2 (C-13), 23.1 (C-15), 23.5 (C-14), 29.3 (C-3), 33.1 (C-10), 36.2 (C-4), 37.4 (C-11), 38.5 (C-5), 44.7 (C-1), 48.7 (C-8), 52.0 (C-7), 57.3 (C-2), 58.0 (C-6)

MS (70 eV): m/z (%) = 304 (8, M⁺), 205 (5), 163 (13), 149 (12), 135 (100), 121 (6), 107 (28), 93 (23), 81 (23), 67 (10), 55 (10), 41 (15)

HRMS: 304 $[\text{M}-\text{C}_2\text{H}_4]^+$

ber.: 304.0688 gef.: 304.0678

7.3.29 (1S,2R,5R,6R,7R,8R)-1,5-Dimethyl-7-(1'-methylethenyl)-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan **42**



In 1 ml DBU wurden 30.4 mg (0.10 mmol) Iodid **44** (6.7 mmol) 30 min. bei 50°C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 ml Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 ml Pentan extrahiert. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat entfernte man das Lösungsmittel im

Vakuum. Der Rückstand wurde durch Säulenchromatographie an 1 g Kieselgel mit Pentan gereinigt. Es wurden 15.3 mg (0.07 mmol, 75%) Sesquiterpen **42** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +30.2$ ($c=0.81$; CHCl_3)

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 1.06 (d, J=6.9Hz, 3H, 15-H₃), 1.09-1.18 (m, 1H, 4-H₂), 1.14 (s, 3H, 14-H₃), 1.23-1.33 (m, 1H, 3-H₂), 1.39-1.48 (m, 1H, 9-H₂), 1.53-1.60 (m, 1H, 3-H₂), 1.59 (s, 3H, 13-H₃), 1.62-1.67 (m, 1H, 10-H₂), 1.69-1.81 (m, 2H, 9-H₂, 10-H₂), 1.83-1.90 (m, 1H, 5-H), 1.98-2.09 (m, 2H, 2-H, 4-H₂), 2.30-2.34 (m, 1H, 7-H), 2.38-2.46 (m, 2H, 6-H, 8-H), 4.74 (br s, 1H, 12-H₂), 4.83 (br s, 1H, 12-H₂)

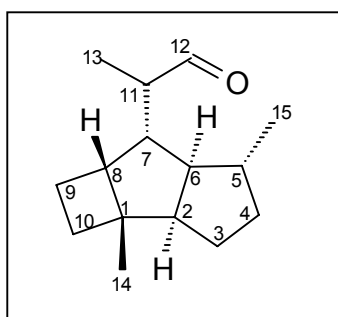
¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ[ppm]= 14.1 (C-9), 23.5 (C-15), 23.6 (C-14), 23.8 (C-13), 29.1 (C-3), 33.0 (C-10), 35.7 (C-4), 38.0 (C-5), 45.0 (C-1), 46.9 (C-8), 53.9 (C-6), 55.2 (C-7), 56.0 (C-2), 109.5 (C-12), 145.1 (C-11)

MS (70 eV): m/z (%)= 204 (5, M⁺), 189 (12), 176 (100), 161 (75), 147 (23), 133 (18), 119 (25), 105 (28), 93 (20), 79 (20), 67 (10), 55 (9), 41 (11)

HRMS: 204 [M]⁺

ber.: 204.1878 gef.: 204.1868

7.3.30 (1S,2R,2'(R/S),5R,6R,7R,8R)-2'-(1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]dec-7-yl)propionaldehyd **40**



Bei -78°C wurden 0.02 ml (0.32 mmol) Oxalylchlorid in 1 ml abs. Dichlormethan vorgelegt und unter Rühren langsam mit 0.05 ml (0.64 mmol) Dimethylsulfoxid gelöst in 1 ml abs. Dichlormethan versetzt. Nach 5 min. wurden 66 mg (0.30 mmol) Alkohol **39** gelöst in 2 ml abs. Dichlormethan zugetropft und nach weiteren 15 min. 0.2 ml (1.50 mmol) Triethylamin zugegeben. Nach Erwärmen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 5 ml Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 15 ml Dichlormethan extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. NaCl-Lösung gewaschen. Nach Trocknen mit Magnesiumsulfat und wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

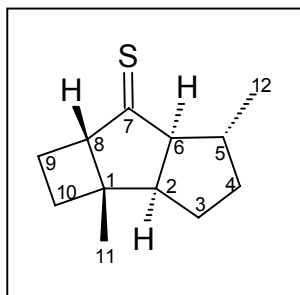
Das Rohprodukt wurde säulenchromatographisch an 15 g desaktivierten Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 20:1 gereinigt. Man erhielt 55 mg (0.25 mmol, 82%) Aldehyd **40** als farblose Flüssigkeit.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 20:1): 0.31

MS (70 eV): m/z (%) = 220 (4, M^+), 205 (10), 192 (34), 177 (17), 162 (24), 147 (24), 135 (100), 121 (25), 119 (21), 109 (24), 107 (69), 93 (63), 91 (43), 81 (61), 79 (43), 67 (27), 55 (34), 41 (34)

7.3.31 (1*S*,2*R*,5*R*,6*S*,8*S*)-1,5-Dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan-7-thion **33**



Es wurden 100 mg (0.56 mmol) Keton **30** in 8 ml abs. Toluol gelöst und mit 113 mg (0.28 mmol) Lawesson Reagenz versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 12 h bei 90°C gerührt und nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 10 ml Wasser beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 ml

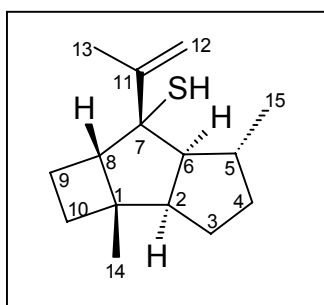
Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit ges. NaCl-Lösung gewaschen und mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an 20 g Kieselgel mit Petrolether/Diethylether 10:1 gereinigt. Es wurden 84.7 mg (0.44 mmol, 78 %) Thioketon **33** als farblose Flüssigkeit erhalten.

Physikalische Daten:

R_f (Petrolether/Diethylether = 10:1): 0.24

MS (70 eV): m/z (%) = 194 (100, M^+), 179 (25), 166 (26), 161 (55), 152 (65), 151 (36), 145 (26), 138 (22), 137 (28), 125 (36), 119 (34), 118 (15), 117 (15), 111 (18), 105 (64), 97 (12), 91 (39), 81 (25), 77 (23), 71 (15), 55 (9), 41 (12)

7.3.32 (1*S*,2*R*,5*R*,6*S*,7*R*,8*S*)-7-(1'-Methylethenyl)-1,5-dimethyl-tricyclo[6.2.0.0^{2,6}]decan-7-thiol **32**



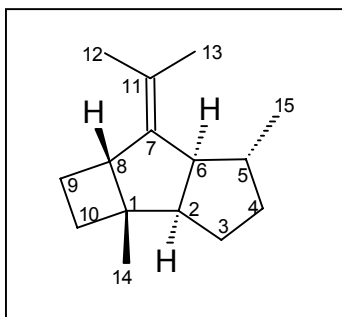
Es wurden 15 mg (0.62 mmol) Magnesiumspäne in 0.5 ml abs. THF vorgelegt und mit 0.05 ml (0.62 mmol) Isopropenylbromid gelöst in 1 ml abs. THF langsam versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 0.5 h bei 50°C und anschließend 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wurde die Grignard Lösung auf 0°C gekühlt und 60 mg (0.31 mmol) Thioketon **33** gelöst in 1 ml abs. THF zugetropft. Nach 12 h rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von 3 ml ges. NH_4Cl -Lösung beendet. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 5 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit 10 ml ges. NaCl -Lösung gewaschen. Man trocknete mit Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel im Vakuum. Es wurden 66 mg (0.28 mmol, 92 %) Roh-Thiol **32** erhalten, welches ohne weitere Aufreinigung zur Eliminierung eingesetzt wurde.

Physikalische Daten:

MS (70 eV): m/z (%) = 236 (3, M^+), 221 (3), 208 (22), 203 (98), 187 (19), 175 (100), 161 (18), 159 (23), 147 (49), 145 (21), 133 (43), 131 (19), 121 (45), 119 (56), 107 (46), 105 (57), 93 (36), 91 (47), 81 (49), 79 (30), 67 (15), 45 (3), 41 (21)

7.3.33 Radikalische Desulfurierungen

Umsetzung mit Raney Nickel



Es wurden 600 mg Raney Nickel in Ethanol vorgelegt und mit 66 mg (0.28 mmol) Roh-Thiol **32** versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend über Celite® filtriert. Das Filtrat wurde vorsichtig unter Vakuum eingeeengt und der Rückstand säulenchromatographisch an 1 g Kieselgel mit Pentan gereinigt. Man erhielt 31 mg (0.15 mmol, 55 %) umgelagertes Sesquiterpen **34** als farblose Flüssigkeit.

Physikalische Daten:

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 1.08 (d, $J=6.9$ Hz, 3H, 15-H₃), 1.16 (s, 3H, 14-H₃), 1.04-1.14 (m, 1H), 1.20-1.29 (m, 4H), 1.40-1.46 (m, 1H) (3-H₂, 4-H₂, 10-H₂), 1.54, 1.69 (s, 6H, 12-H₃, 13-H₃), 1.71-1.78 (m, 1H, 2-H), 1.90-1.96 (m, 1H, 5-H), 2.18-2.28 (m, 2H, 9-H₂), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.86-2.91 (m, 1H) (6-H, 8-H)

¹³C-NMR (100 MHz, CDCl₃): δ [ppm]= 21.6, 21.6, 21.9, 22.1 (C-12, C-13, C-14, C-15), 23.4, 28.1, 32.4, 35.7 (C-3, C-4, C-9, C-10), 41.6 (C-5), 46.7 (C-1), 47.8, 55.5, 57.6 (C-2, C-6, C-8), 123.8 (C-11), 146.9 (C-7)

MS (70 eV): m/z (%)= 204 (2, M⁺), 189 (2), 176 (100), 161 (23), 147 (5), 134 (11), 133 (9), 119 (18), 105 (14), 91 (12), 79 (6), 77 (6), 67 (3), 55 (3), 41 (6)

Umsetzung mit Molybdänhexacarbonyl

Es wurden 83 mg (0.32 mmol) Mo(CO)₆ in 2 ml Eisessig gelöst und auf 110°C erwärmt. Anschließend wurden 50 mg (0.21 mmol) Roh-Thiol **32** gelöst in 1 ml Eisessig zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 h bei 110°C und

nachfolgend 12 h bei Raumtemperatur gerührt. Zur Reaktionsbeendigung wurden 10 ml Wasser zugegeben. Die wässrige Phase wurde dreimal mit je 10 ml Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand durch Säulenchromatographie an 10 g Kieselgel mit Pentan gereinigt. Es wurden 20 mg (0.10 mmol, 48 %) Sesquiterpen **34** erhalten.

7.3.34 Isolierung von Poduran (1)

Die gefriergetrockneten *Podura aquatica* Springschwänze (2.4 g) wurden nacheinander dreimal mit je 10 ml Pentan und je 10 ml Dichlormethan extrahiert. Die Extrakte wurden vereinigt und durch Destillation eingeeengt.

Der Rückstand wurde an 1 g Kieselgel (Korngröße 0.063-0.200) säulenchromatographisch fraktioniert. Hierzu wurde der Extrakt auf Kieselgel aufgezogen und das Lösungsmittel vorsichtig unter Vakuum entfernt. Die Säulenchromatographie wurde mit einem Gradienten geführt. Es wurde mit 10 ml Pentan begonnen und dann jeweils 1%, 5%, 10%, 25%, 50%, 100% Dichlormethan zugegeben. Nach einer reinen Dichlormethan Fraktion wurde jeweils 10%, 50% und 100% Methanol zugesetzt. Am Schluss spülte man mit reinem Methanol nach. Man erhielt 26 Fraktionen a 5 ml Lösung, welche dünnschichtchromatographisch untersucht wurden. Aus zwei Fraktionen wurden 2.6 mg reines und 4.2 mg verunreinigtes Poduran (**1**) gewonnen. Die Identifizierung von Poduran erfolgte durch den Vergleich mit literaturbekannten spektroskopischen Daten^[6].

Die Untersuchungen zur Bioaktivität wurden von Prof. Dettner in Bayreuth durchgeführt. Die Fraktionen wurden in 1 ml Lösungsmittel (Hexan, Dichlormethan oder Methanol) aufgenommen und davon jeweils 0.1 ml Lösungen für die Durchführung der Bio-Tests versandt.

7.3.35 Abbau von Poduran (1) zum Keton *ent*-30

Isomerisierung der Methylenfunktion

Ca. 0.4 mg Poduran wurden in 0.5 ml Dichlormethan gelöst und nach Zugabe von kat. Mengen *p*-Toluolsulfonsäure 2 h unter Rückfluss erhitzt. Der Reaktionsverlauf wurde mittels GC-MS-Messungen verfolgt. Neben dem erwünschten Produkt **66** wurde noch das Umlagerungsprodukt **67** detektiert.

MS (70 eV) der Verbindung **66**: m/z (%)= 554 (0.4, M⁺), 539 (0.4), 526 (100), 511 (0.4), 485 (0.6), 472 (13), 368 (0.5), 342 (0.3), 328 (0.4), 314 (0.4), 231 (0.2), 217 (0.3), 213 (0.6), 189 (2), 175 (28), 161 (5), 147 (3), 135 (2), 133 (5), 121 (8), 107 (49), 105 (49), 95 (3), 93 (3), 81 (5), 79 (5), 69 (3), 57 (8), 43 (6)

MS (70 eV) der Verbindung **67**: m/z (%)= 554 (43, M⁺), 539 (10), 526 (40), 511 (1), 497 (3), 472 (74), 458 (1), 457 (1), 446 (0.6), 432(0.8), 362 (1), 231 (2), 217 (6), 203 (100), 189 (41), 175 (38), 161 (60), 148 (18), 135 (26), 121 (47), 107 (29), 95 (22), 93 (22), 81 (31), 69 (15), 57 (34), 43 (24)

Oxidative Spaltung der Doppelbindung

Das Reaktionsgemisch in Dichlormethan wurde anschließend bei –78°C 30 min. ozonisiert. Nach Zugabe von Dimethylsulfid und erwärmen auf Raumtemperatur wurde das Keton *ent*-30 erhalten. Die Verbindung **67** wurde zum Methylketon *ent*-**60** abgebaut.

MS (70 eV): m/z (%)= 178 (16, M⁺), 163 (8), 150 (52), 136 (18), 135 (100), 123 (15), 121 (28), 109 (98), 108 (28), 107 (39), 96 (60), 95 (25), 94 (25), 91 (18), 81 (35), 77 (16), 67 (23), 55 (21), 41 (21)

7.3.36 Bestimmung der absoluten Konfiguration

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgte durch Vergleich der gaschromatographischen Retentionszeiten des Abbauprodukts des synthetischen (-)-Kelsoen mit den Abbauprodukten der Naturproben an einer chiralen Phase (Hydrodex-6-TBDMS-Kapillarsäule, 15 m, 0.25 mm I.D., Trägergas H₂, Säulenvordruck: 32 psi). Folgendes Temperaturprogramm kam dabei zur Anwendung:

Starttemperatur: 60°C

Isothermzeit: 2.0 min.

Heizrate: 5°/min.

Endtemperatur: 180°C

Bei identischen Massenspektren koeluierten die Abbauprodukte der Naturproben mit dem synthetischen (1*S*,2*R*,5*S*,6*S*,8*S*)-Keton *ent*-**8** (*t_R*= 17.69 min.) nach dem synthetischen (1*R*,2*S*,5*R*,6*R*,8*R*)-Keton **8** (*t_R*= 17.35 min.).

8 Anhang

8.1 Röntgenstrukturanalytische Daten zum Tosylat 73

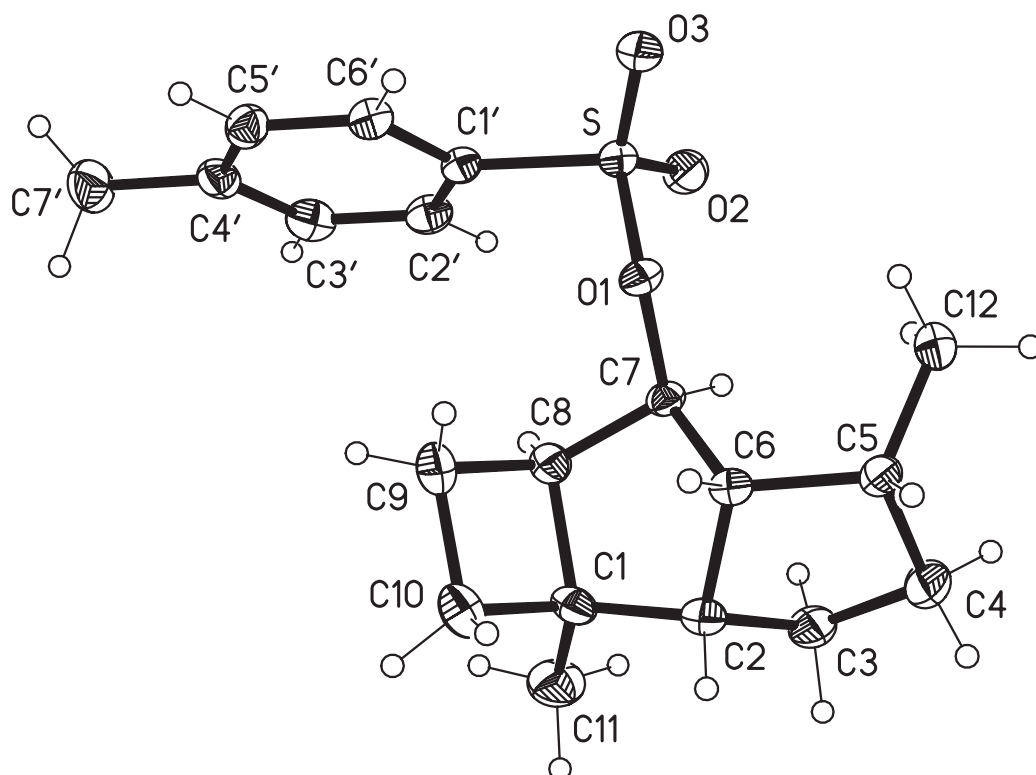


Tabelle 4: Bindungswinkel zur Röntgenstruktur des Tosylats **73**

| | Bindungswinkel in [°] | | Bindungswinkel in [°] |
|------------------|--------------------------|-------------------|--------------------------|
| O(3)-S-O(2) | 120.34(7) | C(11)-C(1)-C(8) | 117.28(13) |
| O(3)-S-O(1) | 104.06(6) | C(2)-C(1)-C(8) | 105.54(11) |
| O(2)-S-O(1) | 109.66(6) | C(10)-C(1)-C(8) | 88.92(11) |
| O(3)-S-C(1') | 108.36(6) | C(9)-C(10)-C(1) | 90.95(12) |
| O(2)-S-C(1') | 108.90(6) | C(10)-C(9)-C(8) | 90.18(12) |
| O(1)-S-C(1') | 104.34(6) | C(7)-C(8)-C(9) | 115.84(12) |
| C(7)-O(1)-S | 120.38(8) | C(7)-C(8)-C(1) | 105.40(11) |
| C(7)-C(6)-C(2) | 101.56(10) | C(9)-C(8)-C(1) | 89.90(11) |
| C(7)-C(6)-C(5) | 116.42(11) | O(1)-C(7)-C(8) | 113.68(11) |
| C(2)-C(6)-C(5) | 106.34(10) | O(1)-C(7)-C(6) | 106.47(10) |
| C(12)-C(5)-C(6) | 115.83(11) | C(8)-C(7)-C(6) | 106.71(11) |
| C(12)-C(5)-C(4) | 112.17(13) | C(6')-C(1')-C(2') | 121.07(13) |
| C(6)-C(5)-C(4) | 104.41(11) | C(6')-C(1')-S | 118.67(10) |
| C(3)-C(4)-C(5) | 106.10(12) | C(2')-C(1')-S | 120.26(11) |
| C(4)-C(3)-C(2) | 103.18(12) | C(3')-C(2')-C(1') | 118.52(13) |
| C(1)-C(2)-C(3) | 117.47(12) | C(4')-C(3')-C(2') | 121.60(13) |
| C(1)-C(2)-C(6) | 106.17(10) | C(3')-C(4')-C(5') | 118.52(13) |
| C(3)-C(2)-C(6) | 101.96(11) | C(3')-C(4')-C(7') | 120.85(14) |
| C(11)-C(1)-C(2) | 114.93(12) | C(5')-C(4')-C(7') | 120.64(14) |
| C(11)-C(1)-C(10) | 114.05(13) | C(6')-C(5')-C(4') | 121.10(13) |
| C(2)-C(1)-C(10) | 113.24(12) | C(5')-C(6')-C(1') | 119.19(13) |

Tabelle 5: Bindungslängen zur Röntgenstruktur des Tosylats **73**

| | Bindungslängen in [Å] | | Bindungslängen in [Å] |
|------------|--------------------------|-------------|--------------------------|
| S-O(3) | 1.4289(10) | C(1)-C(11) | 1.520(2) |
| S-O(2) | 1.4340(11) | C(1)-C(10) | 1.555(2) |
| S-O(1) | 1.5758(10) | C(1)-C(8) | 1.5768(19) |
| S-C(1') | 1.7577(14) | C(10)-C(9) | 1.545(2) |
| O(1)-C(7) | 1.4786(15) | C(9)-C(8) | 1.551(2) |
| C(6)-C(7) | 1.5383(18) | C(8)-C(7) | 1.5170(18) |
| C(6)-C(2) | 1.5465(17) | C(1')-C(6') | 1.3929(18) |
| C(6)-C(5) | 1.5535(18) | C(1')-C(2') | 1.3946(19) |
| C(5)-C(12) | 1.5282(19) | C(2')-C(3') | 1.393(2) |
| C(5)-C(4) | 1.5580(19) | C(3')-C(4') | 1.389(2) |
| C(4)-C(3) | 1.533(2) | C(4')-C(5') | 1.400(2) |
| C(3)-C(2) | 1.5340(19) | C(4')-C(7') | 1.510(2) |
| C(2)-C(1) | 1.530(2) | C(5')-C(6') | 1.385(2) |

9 Literatur

- ¹ CD Römpp Chemie Lexikon, Version 1.0, Stuttgart, New York, *Georg Thieme Verlag* **1995**.
- ² J.B. Harborne, Introduction to Ecological Biochemistry, *Academic Press* **1988**, 257.
- ³ Eisenbeis, Wichard, Atlas zur Biologie der Bodenarthropoden, *Gustav Fischer Verlag*, Stuttgart, **1985**.
- ⁴ K. Dettner, A. Scheuerlein, P. Fabian, S. Schulz, W. Francke, *J. Chem. Ecol.* **1996**, 22, 1051.
- ⁵ J. Walther, Diplomarbeit, Universität Bayreuth, **1999**.
- ⁶ S. Schulz, C. Messer, K. Dettner, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2077.
- ⁷ C. Messer, Dissertation, Universität Bayreuth, **1999**.
- ⁸ G.M. König, A.D. Wright, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3837.
- ⁹ K. Nabeta, K. Yamamoto, M. Hashimoto, H. Koshino, K. Funatsuki, K. Katoh, *Chem. Commun.* **1998**, 1485.
- ¹⁰ T. Hashimoto, H. Ikeda, S. Takaoka, M. Tanaka, Y. Asakawa, *Phytochemistry* **1999**, 52, 501.
- ¹¹ U. Warmers, K. Wihstutz, N. Bülow, C. Fricke, W.A. König, *Phytochemistry* **1998**, 48, 1723.
- ¹² U. Warmers, W.A. König, *Phytochemistry* **1999**, 52, 1519.
- ¹³ A. Arnone, G. Nasini, O.V. de Pava, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 2723.
- ¹⁴ L. Ruzicka, *Proc. Chem. Soc.(London)* **1959**, 341.
- ¹⁵ D.E. Cane [Ed.], *Isoprenoids including Carotenoids and Steroids*, Vol. 2, Elsevier **1999**.
- ¹⁶ K. Nabeta, M. Yamamoto, H. Koshino, H. Fukui, Y. Fukushi, S. Tahara, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, 63, 1772.
- ¹⁷ H. Fukui, Y. Fukushi, S. Tahara, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 325.
- ¹⁸ G. Metha, K. Srinivas, *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 4877.
- ¹⁹ D. Solas, J. Wolinsky, *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 670.

-
- ²⁰ J. Wolinsky, T. Gibson, D. Chan, H. Wolf, *Tetrahedron* **1965**, 21, 1247.
- ²¹ L.A. Paquette, R.A. Roberts, G.J. Drtina, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6690.
- ²² L.A. Paquette, J. Wright, G.J. Drtina, R.A. Roberts, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2960.
- ²³ K. Sakurai, T. Kitahara, K. Mori, *Tetrahedron* **1990**, 46, 761.
- ²⁴ H. Niwa, S. Ito, T. Hasegawa, K. Wakamatsu, T. Mori, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 1329.
- ²⁵ J. Wolinsky, H. Wolf, T. Gibson, *J. Org. Chem.* **1963**, 28, 274.
- ²⁶ J.N. Marx, L.R. Norman, *J. Org. Chem.* **1975**, 40, 1602.
- ²⁷ S.A. Bal, A. Marfat, P. Helquist, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 5045.
- ²⁸ L.A. Paquette, A. Leone-Bay, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7352.
- ²⁹ G. Majetich, R. Desmond, A.M. Casares, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1913.
- ³⁰ G. Majetich, J. Defauw, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3833.
- ³¹ P.A. Aristoff, *Synth. Commun.* **1983**, 13, 145.
- ³² P.A. Aristoff, *J. org. Chem.* **1981**, 46, 1954.
- ³³ T. Hudlicky, T.M. Kutchan, S.M. Naqvi, *Org. React.* **1985**, 33, 247.
- ³⁴ H.N.C. Wong, M.-Y. Hon, C.-W. Tse, Y.-C. Yip, J. Tanko, T. Hudlicky, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 165.
- ³⁵ T. Hudlicky, L.D. Kwart, M.H. Tiedje, B.C. Ranu, R.P. Short, J.O. Frazier, H.L. Rigby, *Synthesis* **1986**, 716.
- ³⁶ C. Santelli-Rouvier, M. Santelli, *Synthesis* **1983**, 429.
- ³⁷ M. Vandewalle, P. De Clercq, *Tetrahedron* **1985**, 41, 1767.
- ³⁸ P. Magnus, D.A. Quagliato, *Organometallics* **1982**, 1, 1240.
- ³⁹ P. Magnus, D. Quagliato, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 1621.
- ⁴⁰ D.C. Billington, P.L. Pauson, *Organometallics* **1982**, 1, 1560.
- ⁴¹ N.E. Schore, E.G. Rowley, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5224.
- ⁴² E.G. Rowley, N.E. Schore, *J. Org. Cem.* **1992**, 57, 6853.
- ⁴³ B.M. Trost, P.A. Hipskind, *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33, 4541.
- ⁴⁴ R.F. Heck, *Org. React.* **1982**, 27, 345.
- ⁴⁵ K. Hirota, Y. Kitade, Y. Isobe, Y. Maki, *Heterocycles* **1987**, 26, 355.
- ⁴⁶ P.J. Harrington, L.S. Hegedus, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2657.

-
- ⁴⁷ S. Liang, L.A. Paquette, *Acta Chem. Scand.* **1992**, 46, 597.
- ⁴⁸ F. Ozawa, A. Kubo, T. Hayashi, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 1485.
- ⁴⁹ K. Kagechika, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4093.
- ⁵⁰ K. Kagechika, M. Shibasaki, *Tetrahedron* **1993**, 49, 1773.
- ⁵¹ D.P. Curran, *Synthesis* **1988**, 417.
- ⁵² C.-K. Sha, T.-S. Jean, D.-C. Wang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 3745.
- ⁵³ S.A. Achmad, G.W.K. Cavill, *Aust. J. Chem.* **1965**, 18, 1989.
- ⁵⁴ P. Weyerstahl, J. Brendel, *Liebigs Ann. Chem.* **1992**, 669.
- ⁵⁵ H.J. Carlsen, T. Katsuki, V.S. Martin, K.B. Sharpless, *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 3936.
- ⁵⁶ D.A. Evans, J.V. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 774.
- ⁵⁷ D. Felix, R.K. Müller, U. Horn, R. Joos, J. Schreiber, A. Eschenmoser, *Helv. Chim. Acta* **1972**, 55, 1276.
- ⁵⁸ W.S. Johnson, G.H. Daub, *Org. React.* **1951**, 6, 1.
- ⁵⁹ J. Wolinsky, P. Hull, E.M. White, *Tetrahedron* **1976**, 32, 1335.
- ⁶⁰ S. Danishefsky, M. Hirama, K. Gombatz, T. Harayama, E. Berman, P.F. Schuda, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 7020.
- ⁶¹ P.G. Bauslaugh, *Synthesis* **1970**, 287.
- ⁶² T. Nishio, *J. Chem. Perkin Trans. I* **1993**, 1113.
- ⁶³ M.P. Cava, M.I. Levinson, *Tetrahedron* **1985**, 41, 5061.
- ⁶⁴ G.R. Pettit, E.E. van Tamelen, *Org. React.* **1962**, 12, 356.
- ⁶⁵ W.A. Bonner, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 1033.
- ⁶⁶ H. Alper, C. Blais, *J. C. S. Chem. Comm.* **1980**, 169.
- ⁶⁷ B.E. Maryanoff, A.B. Reitz, *Chem. Rev.* **1989**, 89, 863.
- ⁶⁸ W.S. Wadsworth, *Org. React.* **1977**, 25, 73.
- ⁶⁹ G. Gallagher, R.L. Webb, *Synthesis* **1974**, 122.
- ⁷⁰ N. Khoukhi, M. Vaultier, R. Carrie, *Tetrahedron* **1987**, 43, 1811.
- ⁷¹ R.H. Shapiro, *Org. React.* **1976**, 23, 405.
- ⁷² R. Bellingham, K. Jarowicki, P. Kocienski, V. Martin, *Synthesis* **1996**, 285.
- ⁷³ T.T. Tidwell, *Org. React.* **1990**, 39, 297.
- ⁷⁴ L.F. Tietze, T. Brumby, S. Brand, M. Bratz, *Chem. Ber.* **1988**, 121, 499.

-
- ⁷⁵ E.W. Otterbacher, J.J. Gajewski, *J. Am. Soc. Cem.* **1981**, 103, 5862.
- ⁷⁶ W.E. Truce, L.W. Christensen, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 2261.
- ⁷⁷ T. Tokoroyama, K. Fujimori, T. Shimizu, Y. Yamagiwa, M. Monden, H. Iio, *Tetrahedron* **1988**, 44, 6607.
- ⁷⁸ A.M. Garcia, J.L. Mascarrenas, L. Castedo, A. Mourino, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6353.
- ⁷⁹ R. Baker, R.J. Sims, *Synthesis* **1981**, 117.
- ⁸⁰ J.J.P. Stewart, *J. Comput. Chem.* **1989**, 10, 209.
- ⁸¹ L. Wessjohann, T. Gabriel, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3772.
- ⁸² L. Wessjohann, H. Wild, *Synthesis* **1997**, 512.
- ⁸³ D. Crich, S. Natarajan, J.Z. Crich, *Tetrahedron* **1997**, 53, 7139.
- ⁸⁴ K.H. Meyer, K. Schuster, *Chem. Ber.* **1922**, 55, 819.
- ⁸⁵ J.D. White, N.-S. Kim, D.E. Hill, J.A. Thomas, *Synthesis* **1998**, 619.
- ⁸⁶ I. Murata, Y. Sugihara, T. Sugimura, S. Wakabayashi, *Tetrahedron* **1986**, 42, 1745.
- ⁸⁷ D.J. Ager, *Org. React.* **1990**, 38, 1.
- ⁸⁸ H. Taguchi, K. Shimoji, H. Yamamoto, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1974**, 47, 2529.
- ⁸⁹ B.M. Trost, L.S. Melvin, *Sulfur Ylides*, Academic Press, New York, London, **1975**.
- ⁹⁰ E.J. Corey, M. Chaykovsky, *J. Am. Soc. Chem.* **1965**, 87, 1353.
- ⁹¹ P. Mosset, R. Grée, *Syn. Com.* **1985**, 15, 749.
- ⁹² B.N. Blackett, J.M. Coxon, M.P. Hartshorn, B.L.J. Jackson, C.N. Muir, *Tetrahedron* **1969**, 25, 1479.
- ⁹³ G. Stork, F. West, H.Y. Lee, R.C.A. Isaacs, S. Manabe, *J. Am. Soc. Chem.* **1996**, 118, 10660.
- ⁹⁴ M. Lanz, B. Barteks, H. Pfander, *Helv. Chim. Acta* **1997**, 80, 804.
- ⁹⁵ J. Jin, S.M. Weinreb, *J. Am. Soc. Chem.* **1997**, 119, 5773.
- ⁹⁶ S.H. Pine, R. Zahler, D.A. Evans, R.H. Grubbs, *J. Am. Soc. Chem.* **1980**, 102, 3270.

-
- ⁹⁷ S.H. Pine, R.J. Pettit, G.D. Geib, S.G. Cruz, C.H. Gallego, T. Tijerina, R.D. Pine, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1212.
- ⁹⁸ L. Clawson, S.L. Buchwald, R.H. Grubbs, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5733.
- ⁹⁹ S.H. Pine, R. Zahler, D.A. Evans, R.H. Grubbs, *J. Am. Soc. Chem.* **1980**, *102*, 3270.
- ¹⁰⁰ C.J. Burrows, B.K. Carpenter, *J. Am. Soc. Chem.* **1981**, *103*, 6983.
- ¹⁰¹ R.E. Ireland, S. Thaisrivongs, P.H. Dussalt, *J. Am. Soc. Chem.* **1988**, *110*, 5768.
- ¹⁰² J.J. Gajewski, K.R. Gee, J. Jurayj, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1813.
- ¹⁰³ N.R. Curtis, A.B. Holmes, M.G. Looney, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 671.
- ¹⁰⁴ S.H. Pine, G.S. Shen, H. Hoang, *Synthesis* **1991**, 165-167.
- ¹⁰⁵ K. Claus, H. Bestian, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1962**, *654*, 8.
- ¹⁰⁶ N.A. Petasis, E.I. Bzowej, *J. Am. Soc. Chem.* **1990**, *112*, 6392.
- ¹⁰⁷ D. Seebach, A.K. Beck, J. Golinski, J.N. Hay, T. Laube, *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 162.
- ¹⁰⁸ H. Buschmann, H.-D. Scharf, *Synthesis* **1988**, 827.
- ¹⁰⁹ G. Brasse, Diplomarbeit, Technische Universität Braunschweig, **1999**.
- ¹¹⁰ Organikum, Autorenkollektiv, 17. Aufl., Deutscher Verlag der Wissenschaften, Berlin 1988, S. 638 ff.

Danksagung:

Mein Dank gilt:

Frau P. Holba-Schulz für die rasche Aufnahme der zahlreichen NMR-Spektren.

Herrn Dr. U. Papke für die Messungen der Massenspektren.

Frau Dipl.-Chem. I. Dix und Herrn Prof. Dr. P. J. Jones für die Durchführung der Röntgenstrukturanalyse.

Herrn Dr. J. Grunenberg für die quantenmechanischen Berechnungen.

Den Herren R. Gruß, M. Kruse, T. Kaschner, W. Küstermann, H. Schröpfer, B. Vopel aus dem Zentralen Chemikalienlager, der Glastechnischen Werkstatt und der Glas- und Geräteausgabe für ihre „logistische“ Unterstützung.

Herrn Prof. Dr. K. Dettner für die Bereitstellung von Probenmaterial.

Frau Prof. Dr. G. König und Herrn Prof. Dr. K. Nabeta für die Überlassung der Naturproben.

Herrn Prof. Dr. H. Hopf für die Übernahme des Koreferats.

Mein besonderer Dank gilt allen meinen Kolleginnen und Kollegen im Arbeitskreis für die freundschaftliche Zusammenarbeit, ihre Hilfsbereitschaft und die anregenden Diskussionen.

Den zahlreichen Studenten danke ich für ihre engagierte Mitarbeit im Rahmen des OCF-Praktikums.

Für das Korrekturlesen dieser Arbeit bedanke ich mich bei Frau Dr. A. Glümer, Frau Dipl.-Chem. K. Stritzke und Herrn Dr. A. Rössler.

Bei Herrn Dr. J. Göldenitz bedanke ich mich herzlich für die Durchsicht der Arbeit, sowie der tatkräftigen Unterstützung bei computertechnischen Fragen zum layout. Besonders herzlich möchte ich mich bei Fattah für seine große Toleranz und Geduld während dieser langen Trennungsphase bedanken.

Lebenslauf

Persönliches:

Name: Sonja Fietz-Razavian
geboren: 04.10.1965 in Günzburg
Familienstand: verheiratet

Studium:

¹⁰/1990 – ¹²/1996 Studium an der Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, Fachrichtung Chemie
⁰⁴/1996 – ¹²/1996 Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der LMU München, Betreuer: Prof. Dr. U. Koert, *Stereoselektive Synthese der THF-Teilstruktur von Mucocin*
⁰²/1997 – ¹²/1997 Beginn der Dissertation am Institut für Organische Chemie der LMU München, Betreuer: Prof. Dr. S. Schulz, *Untersuchungen zur Synthese und Struktur von terpenoiden Tricyclo[6.2.0.0]decan Derivaten*
⁰¹/1998 – ⁰⁹/2001 Fortsetzung der Dissertation am Institut für Organische Chemie der TU-Braunschweig, Betreuer: Prof. Dr. S. Schulz

Tätigkeiten:

⁰³/2001 – ⁰⁷/2001 Wissenschaftliche Mitarbeiterin am Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig
⁰⁴/1998 – ⁰²/2001 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im organisch-chemischen Grundpraktikum am Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig
⁰⁴/1997 – ⁰⁹/1997 Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Nebenfachpraktikum für Mediziner an der LMU München
⁰⁹/1988 – ⁰⁹/1990 beschäftigt als CTA am Landesuntersuchungsamt für das Gesundheitswesen Südbayern, Oberschleißheim

Ausbildung:

⁰⁹/1986 – ⁰⁷/1988

Ausbildung zur staatlich geprüften chemisch-technischen Assistentin (CTA) an der Berufsfachschule Laupheim

Schulbildung:

1972 – 1976

Grundschule in Nersingen

1976 – 1978

Hauptschule in Straß

1978 – 1982

Realschule in Pfuhl, Abschluß: Mittlere Reife

1982 – 1985

Berufliches Gymnasium, Valckenburgschule Ulm,
Abschluß: Abitur